

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N°

804

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GOFSTEIN Nahoum (Noël)

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Né le 2 août 1931, à Neuilly-sur-Seine

Présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 1958

Contribution à l'étude
DE L'AMYLOSE CARDIAQUE PRIMITIVE

Président : M. LENE GRE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : GOFSTEIN

Prénom : NOEL

Date de soutenance : 8 juillet 1958

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

GOFSTEIN (NOEL) —
Contribution à l'étude de
l'amylose cardiaque primitive.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1958, in-8°, 87 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

GOFSTEIN (NOEL) —
Contribution à l'étude de
l'amylose cardiaque primitive.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1958, in-8°, 87 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

GOFSTEIN (NOEL) —
Contribution à l'étude de
l'amylose cardiaque primitive.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1958, in-8°, 87 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

GOFSTEIN (NOEL) —
Contribution à l'étude de
l'amylose cardiaque primitive.
— Paris, Imp. R. Foulon,
1958, in-8°, 87 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

GOFSTEIN Nahoum (Noël)

Interne des Hôpitaux de la Région de Paris

Né le 2 août 1931, à Neuilly-sur-Seine

Présentée et soutenue publiquement le 8 juillet 1958

**Contribution à l'étude
DE L'AMYLOSE CARDIAQUE PRIMITIVE**

Président : M. LENEGRÉ, Professeur



PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, RUE DEPARCIEUX, 29

1958

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
» » (Prof. à titre personnel)	ETTORI (J.)
» » (Prof. à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof. à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin N...
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
	Tenon LORTAT-JACOB (J.-L.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	N...
	Boucicaut LENÈGRE (J.)
	Broussais SOULIÉ (P.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Pitié DREYFUS (G.)
Cliniques médicales	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)

MM.

Bactériologie . . .	{ BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) <i>pr. s. ch.</i> POLONOVSKI (J.) <i>m. conf.</i>
Biologie appl. à l'Educat. phys. et aux Sports .	PLAS (F.)
Carcinologie . . .	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato- Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro- Radiologie . . .	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie . . .	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	{ COUJARD (R.) <i>pr. s. ch.</i> MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie . . .	CORNET (A.)
Hygiène	{ BOYER (J.) <i>pr. s. ch.</i> CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses . . .	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	{ DERObERT (L.) <i>pr. s. ch.</i> HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail . . .	ALBAHARY (C.)
Neurologie . . .	LHERMITTE (F.)
Obstétrique . . .	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie .	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)
Orthopédie . . .	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- laryngologie . .	DEBAIN (J.)
Parasitologie . .	CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale . . .	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.)

MM.

Pathologie chirurgicale . . .	{ LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale . .	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) MAURICE (J.) RICHE (G.)
Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.) <i>m. conf.</i> CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) <i>pr. s. ch.</i> ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie- Puériculture . .	{ JOSEPH (R.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.)
Pharmacologie . .	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie . . .	DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.) <i>m. conf.</i> <i>pr. s. ch.</i> KELLERSHOHN
Pneumo- Phthisiologie . .	KREIS (B.)
Psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie . .	DELBARRE (F.)
Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.) CHAPUT (Mme A.) <i>m. conf. agr.</i> GRELLET (M.)
Thérapeutique . .	{ CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE	Clinique	{ GRASSET (J.)
		obstétricale . .	{ MAYER (M.)
			{ RAVINA (J.)
Clinique	{ ABOULKER (P.)	Clinique	{ DESVIGNES (P.)
chirurgicale . .	AMELINE (A.) <i>pr. s. ch.</i>	ophtalmologique	{ OFFRET (G.)
	HUGUIER (J.)	Clinique O.R.L.	MADURO (R.)
	OLIVIER (C.)	Clin. pédiatrique	
	PADOVANI (P.)	et puériculture	LAPLANE (R.)
	POILLEUX (F.)	Clinique	
	ROUX (M.)	psychiatrique .	BARUK (H.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique	
Clinique	{ DOMART (A.)	urologique . . .	KUSS (R.)
médicale	PERRAULT (M.)	Médecine légale	GAULTIER
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) <i>prof. sans chaire</i>
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) <i>prof. sans chaire</i>

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	{ Mme BEURLAND (H.),
	{ Mlle CHAINTREUIL (G.), Mme ROCHE (L.)

Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
	{ Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
	{ QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. LENÈGRE

Professeur de Pathologie Expérimentale et Comparée
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Boucicaut

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAFITTE

Médecin des Hôpitaux

*Dont j'ai eu le privilège d'être l'externe
en premier.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. PERIER

Médecin-Assistant des Hôpitaux

*Je n'oublierais jamais sa bonté à mon
égard.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. HIMBERT

Chef de Clinique à la Faculté

Avec toute ma gratitude.

À tous ceux qui m'ont aidé et instruit :

MESSIEURS LES PROFESSEURS AGRÉGÉS

LÉGER — OLIVIER — DELBARRE — MAURICE

CASTAIGNE — LHERMITTE — FAUREL

MESSIEURS LES DOCTEURS

SIGUIER — NICK

Médecins des Hôpitaux

OUDOT

Chirurgien des Hôpitaux

GERBAUX — SCÉBAT — COBLENTZ

GALMICHE — STERNE

Médecins-Assistants des Hôpitaux de Paris

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

STAGE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉCHELLE

MONSIEUR LE DOCTEUR BANZET

EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUSSER

MONSIEUR LE PROFESSEUR COSTE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAPLANE

MONSIEUR LE DOCTEUR TARDIEU

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GILBERT DREYFUS

MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSTIN-BESANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALAJOUANINE

PLAN

I) — L'OBSERVATION DE L'HÔPITAL BOUCICAUT

- clinique ;
- autopsie ;
- compte rendu histologique.

II) — ETUDE DE L'AMYLOSE CARDIAQUE PRIMITIVE.

A) *Etude anatomique*

- macroscopique du cœur ;
- microscopique du cœur ;
- des autres organes.

B) *Etude clinique*

- signes cardiaques ;
- signes fonctionnels ;
- signes d'examen ;
- signes hémodynamiques ;
- signes associés.

C) *Etude biologique*

D) *Diagnostic*

E) *Evolution*

III) — PATHOGÉNIE DE L'AMYLOSE EN GÉNÉRAL ET DE L'AMYLOSE PRIMITIVE EN PARTICULIER

A) *Etude de la matière amyloïde, sa nature*

B) *Histogénèse*

C) *Théories pathogéniques*

D) *Tentatives thérapeutiques*

Le but de la présente thèse est :

- De rapporter un cas d'amylose primitive ayant réalisé un tableau clinique, radiologique, électrique et hémodynamique de péricardite constrictive. Ce cas a été observé dans le Service de Cardiologie de l'Hôpital Boucicaut.
- De faire une rapide mise au point sur l'amylose cardiaque primitive.

* *

Avant d'entrer dans le vif du sujet, il convient de faire un bref rappel historique et de résumer les différentes classifications proposées pour la maladie amyloïde.

I - Historique

C'est dans le foie que PORTAL décrit en 1813 un aspect particulier, cireux et lardacé qui est retrouvé en 1816 par MECKEL dans le rein. RAYER observe des aspects semblables en 1840. En 1842, ROKITANSKY note les rapports entre l'amylose et les cachexies. VIRCHOW, en 1855, en raison de la coloration brune que donne avec l'iode la substance stockée, et par analogie avec ce que l'on observe avec l'amidon, propose l'appellation de « dégénérescence amyloïde ». Quoique ces deux termes soient erronés, ils ont prévalu contre celui de leucomatose utilisé par LANCEREAUX.

Alors que l'on pensait que l'amylose venait toujours compliquer des maladies chroniques ou suppuratives, WILKS en 1856 décrit « une maladie lardacée qui semble primitive ».

En 1859, VIRCHOW remarque que la matière amyloïde peut être retrouvée dans le cœur. En 1886, WILD décrit l'amylose primitive qui atteint le cœur et les structures mésodermiques.

Depuis, de nombreux travaux sont venus s'accumuler :

- Jusqu'en 1930, 10 cas d'amylose avaient été rapportés.
- En 1939, KOLETSKY et STEICHER font une revue générale portant sur 23 cas ; ils ajoutent un nouveau cas personnel.
- En 1943, FIESSINGER, LEROUX, ALAJOUANINE et GRISLAIN publient une observation d'atteinte amyloïde des muscles et de l'appareil cardio-vasculaire.
- En 1945, EISEN dénombre 48 cas.
- En 1946, LINDSAY insiste sur la fréquence de l'insuffisance cardiaque dans l'amylose primitive.
- En 1949 paraît la revue générale de DAHLIN.
- En 1950, HIGGINGS et HIGGINGS arrivent à établir une statistique portant sur 71 cas.

— A partir de 1948, cependant, de nombreux aspects de l'amylose cardiaque commencent à être mis en lumière :

En 1948, en effet, FINDLEY et ADAMS observent le cinquante-quatrième cas d'amylose cardiaque qui, pour la première fois, simule une péricardite constrictive.

— En 1949, GOLDMAN et GERSTL insistent sur la similitude entre les tableaux cliniques de l'amylose cardiaque et de la péricardite constrictive. Puis viennent les études de COUTERT et REICHERT (1950), FISHER et collaborateurs (1950).

— En 1953, HERTZEL et collaborateurs rapportent des tracés de cathétérisme obtenus au cours de l'amylose cardiaque ; ceux-ci simulent ceux de la péricardite constrictive. En 1955, GUNNAR et collaborateurs publient des tracés semblables et montrent que l'aspect en « dip-plateau » n'est pas pathognomonique de la constriction péricardique.

Dans ces dernières années, le nombre d'études consacrées à l'amylose primitive s'est accru. L'amylose secondaire, en effet, semble devenir plus rare puisque nous sommes mieux armés actuellement qu'autrefois pour dépister et traiter les affections tuberculeuses et les suppurations, qui, avant les antibiotiques modernes, évoluaient assez fréquemment vers l'amylose secondaire. Au contraire, l'amylose primaire se rencontre toujours et on arrive à mieux la connaître.

La plus récente observation publiée sur ce sujet est celle de M. CONTE, J.J. WELTI, J. RISTELHUEBER, Mme CONTE-MARTI et C. JULIEN. Ces auteurs ont rapporté le 25 mars 1958, à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, un cas d'amylose primitive à localisation hépato-cardio-rénale.

II - Classification de la maladie amyloïde

Signification de l'amylose primaire ou atypique

La classification la plus fréquemment employée est celle de REIMANN KOUCKY et EKLUND qui distinguent :

- l'amylose secondaire (à des lésions diverses : tuberculose, supurations, Hodgkin, cancers...) ;
- l'amylose primaire ;
- l'amylose associée au myélome multiple ;
- l'amylose pseudo-tumorale.

ROSENBLUM et KIRSHBAUM proposent de distinguer simplement deux formes :

- primaire ou idiopathique ;
- secondaire ou symptomatique ;

avec subdivision de chaque groupe en diffuse ou typique et localisée ou atypique.

Une troisième classification a été proposée par KING (1948). Cet auteur estime qu'on ne saurait parler d'amylose secondaire, car :

- 1° La relation de cause à effet est inconnue.
- 2° Des amyloses sans cause apparente peuvent avoir une topographie identique à celle de la forme secondaire.
- 3° Dans les deux cas, une cause peut exister et il est abusif d'appeler « primitive » une maladie dont la cause réelle nous échappe encore, pour l'instant. C'est pourquoi KING propose-t-il de diviser la maladie amyloïde en :
 - amylose typique, déposée dans les lieux habituels (reins, rate, foie, surrénales...) :
 - associée à ;
 - isolée ;
 - amylose atypique, avec distribution inhabituelle des lésions (muscle cardiaque, muscles striés, muscles lisses des viscères et des vaisseaux sanguins, et organes d'origine mésodermique) :
 - associée à ;
 - isolée (décrite sous le nom d'amylose primitive ; elle deviendrait donc une « amylose atypique isolée »).

En résumé, les auteurs décrivent sous le nom d'amylose secondaire ou typique les lésions amyloïdes :

- survenant chez des patients atteints d'affections diverses (tuberculose, suppurations, affections malignes);
- atteignant de façon souvent massive le rein, le foie, la rate, les surrénales ;
- où les réactions colorées sont nettes lors de l'examen histologique ;
- où l'épreuve au rouge Congo est souvent positive.

A l'opposé, on entend par forme primaire ou atypique, ou encore amylose primitive de type Lubarsch-Pick, des dépôts de matière amyloïde :

- survenant chez des sujets indemnes de toute affection préexistante ;
- atteignant essentiellement le cœur, les muscles lisses et striés, les vaisseaux sanguins, le tractus digestif et les organes mésodermiques : le foie, la rate, le rein, les surrénales sont peu atteints en dehors des vaisseaux ;
- donnant des réactions colorées variables et atypiques ;
- le test au rouge Congo est le plus souvent négatif.

En pratique, il existe souvent des chevauchements entre les deux formes ; si bien qu'en fait, le meilleur critère différentiel paraît être la présence ou l'absence de lésions préexistantes.

CHAPITRE I

OBSERVATION

Mlle Sch.. Hélène, cinquante-trois ans (née le 8 juillet 1899), employée de bureau.

● HISTOIRE DE LA MALADIE

— En février 1955, à la suite de soucis personnels, apparition de douleurs sous-claviculaires gauches, en barre, durant au moins cinq minutes, non liées à l'effort, et d'autres douleurs, liées à l'effort durant une heure et localisées à la région sous-costale gauche. Puis progressivement, survient une dyspnée d'effort. Le Professeur DE GENNES, consulté, trouve une pression artérielle à 18; il prescrit du Serpasil.

— En octobre-novembre 1955, la patiente est hospitalisée à l'Hôpital Broussais dans le Service du Professeur DE GENNES, avec le diagnostic d'« angor ». L'E.C.G. montre à l'époque une « ischémie sous-épicaudique latérale » et une « lésion sous-épicaudique antérieure ». Elle sort de Broussais le 3 novembre 1955 avec un traitement de diacromone, de troméxane et de trinitrine, qu'elle suit très irrégulièrement.

— En décembre 1955, apparaît en deux jours un œdème des membres inférieurs, accompagné d'une augmentation de volume de l'abdomen.

Elle entre à l'Hôpital Boucicaut, dans le Service du Professeur LENÈGRE, en février 1956.

— A Boucicaut, cette patiente de cinquante-trois ans, hypertendue depuis dix ans, se plaint de dyspnée d'effort (un étage), de douleurs sous-costales gauches apparaissant à l'effort et au lit, et d'hépatalgie d'effort.

L'état général est altéré; il existe une asthénie et un amaigrissement marqués (11 kg depuis un an). On note un état subfébrile à 37°5.

• A L'EXAMEN

— *Le cœur :*

— *Examen clinique du cœur :* rythme régulier à 90 ; rythme à trois temps, audible à la pointe, dans l'aire méso-cardiaque, au bord gauche du sternum, dédoublément du premier bruit probable. Les bruits sont bien perçus.

— *Examen radiologique :*

De face : cardiomégalie ; A.I.G. allongé, près de la paroi, battant faiblement A.M.G. rectiligne, peu contractile. Débord droit net (++).

En O.A.D. : oreillette gauche à peine dilatée, à grand rayon, immobile. Ventricle droit +.

En O.A.G. : A.I.G. +, battant faiblement, débordant légèrement sur le rachis. Oreillette droite +.

En transverse gauche : espace clair rétro-cardiaque comblé sur la moitié inférieure. Oreillette gauche +/-.

Pas de calcification valvulaire ou péricardique sous toutes les incidences.

E.C.G. : rythme sinusal. AQRS = — 30° ; lésion sous-épicardique antéro-septale, ischémie sous-épicardique antéro-latérale.

— *Les signes périphériques :*

Les artères battent bien. T.A. : 13-8.

Dans les poumons : petits râles sous-crépitaux dans le poumon gauche ; matité et abolition du murmure vésiculaire à la base droite. A l'examen radiologique : les branches des artères pulmonaires sont fortes, surtout la droite ; celle-ci comporte une partie très opaque, oblique en haut et en dehors au-dessous du hile droit, non battante, un peu mieux visible en lordose ; il s'agit peut-être du début de la grande scissure. La transparence pulmonaire est globalement et légèrement diminuée ; le thorax est assez court ; la coupole droite est bien mobile, la gauche très peu. Le sinus droit est bouché sur un ou deux travers de doigt. En O.A.D., on retrouve la ligne scissurale déjà signalée.

L'abdomen est météorisé et tendu. Le foie déborde de six à sept travers de doigt. Il est un peu irrégulier, un peu douloureux. Le reflux hépato-jugulaire est net. La rate est palpable à bout de doigts.

L'examen de l'appareil veineux révèle : une turgescence des jugulaires ; une absence de varices aux membres inférieurs ; un léger œdème des chevilles et du dos du pied, prenant le godet. Pas de douleur à la pression des mollets. Pas de signe de Homans.

Pression veineuse : 25,5 - 29,5 - 23 cm d'eau.

Vitesse circulatoire : 19 secondes.

— *Le reste de l'examen :*

Peau, langue, appareil digestif, système nerveux, est normal.

— *L'étude des antécédents :*

Ne révèle rien d'intéressant en dehors d'une hypertension artérielle existant depuis dix ans, et de bronchites fréquentes. Pas de R.A.A., de scarlatine, de chorée, de syphilis. La patiente ne fume pas ; aucune notion d'éthylisme. Dans sa famille, rien de particulier à signaler.

— *Examens complémentaires :*

Chez cette patiente, les examens complémentaires ont montré :

— G.R. : 3.820.000 ; G.B. : 10.000 ; Hb : 75 %.

— V.S. : 2 - 6 - 66.

— Protides : 69,6 g/l. $A/G = 46,8/22,8 = 2,05$.

— Urée : 0,30.

— Fibrine : 4 g et 5,5 g lors de deux dosages successifs.

— Etude de la coagulation :

— Fibrinémie : 5 g

— Fibrinolyse spontanée : 54 heures

— Activité lytique totale : 3 minutes

— Activité antilytique : 60 %

Valeurs normales

de 3 à 5 g

plus de 72 heures

3 minutes

de 60 à 100 %

— *Conclusion :*

Légère augmentation de l'activité lytique spontanée.

a) Culot urinaire :

— quelques cellules épithéliales ;

— quelques cristaux d'urate ;

— quelques hématies ;

— rares leucocytes ;

— pas de germe.

b) Examen du fond d'œil : normal.

c) Biopsie musculaire du mollet gauche (20 mars 1956) :

— quelques lésions du sarcoplasme ;

— différences de colorabilité ;

— quelques myofibrilles homogénéisées perdant leur striation transversale ;

— hyperœdème interstitiel ;

— quelques artérioles ont une paroi épaisse et hyalinisée.

La patiente sort au bout de deux mois du service. Elle reste anémique, se plaint toujours de « précordialgies » et conserve son œdème des membres inférieurs. La thérapeutique tonicardiaque et diurétique a peu d'effet. Le diagnostic reste hésitant : s'agit-il d'une affection hépato-splénique autonome, d'une collagénose, d'une myocardie, d'un infarctus antéro-septal ?

Dans l'ensemble, c'est la péricardite constrictive qui paraît le diagnostic le plus probable. Un cathétérisme sera pratiqué lors d'une prochaine hospitalisation.

• EVOLUTION

Aucune amélioration ne se produit. Tous les signes s'aggravent progressivement. Elle est hospitalisée successivement à Broussais une deuxième fois, puis à Boucicaut à nouveau. Un cathétérisme y est pratiqué le 18 juin 1956, qui plaide en faveur de la péricardite constrictive (ses résultats figurent au chapitre général de l'hémodynamique). Elle revient à Boucicaut une troisième fois, puis une quatrième fois le 2 janvier 1957, pour bilan avant péricardectomie.

Lors de cette dernière hospitalisation dans le Service du Professeur LENÈGRE, son état est le suivant :

Considérable aggravation des signes fonctionnels : dyspnée de décubitus ; la patiente a besoin de trois oreillers pour reposer la nuit. La dyspnée est si intense qu'elle gêne l'élocution. Il n'y a pas de dyspnée paroxystique, d'expectoration ou d'hémoptysie. Une toux nocturne est fréquemment présente. Il n'existe pas de douleurs thoraciques ; la patiente se plaint d'hépatalgie d'effort.

À l'examen, on remarque un subictère cutanéomuqueux, une cyanose des lèvres, des pommettes et des extrémités ; pas de fièvre.

L'examen du cœur perçoit bien les bruits, réguliers à 80, avec galop pré-systolique. La pointe est en place ; il existe un signe de Harzer.

L'examen scopique trouve que les battements sont très faibles ; on ne distingue plus le sinus gauche, le sinus droit est comblé. Les poumons sus-jacents sont clairs.

La succession des E.C.G. montre essentiellement la diminution progressive du voltage des complexes QRS et de l'onde T.

Le reste de l'examen permet de noter les progrès de l'affection : il existe un œdème des membres inférieurs considérable, blanc, dur, prenant mal le godet, atteignant les lombes, la paroi abdominale, le membre supérieur droit. Il n'existe pas de signes de phlébothrombose ; les jugulaires sont turgescents ; la pression artérielle est à 12-7 ; une ascite est probable (matité dans les flancs) ; l'hépatomégalie est très marquée, descendant 3 cm au-dessous de l'ombilic. Le lobe gauche gêne l'examen de l'hypochondre gauche. Le foie descend deux travers de main au-dessous du gril costal, avec un bord supérieur situé à la hauteur du sillon sous-mammaire droit. Il est ferme, douloureux à la percussion, mobile à la respiration ; il n'y a pas de circulation collatérale abdominale ; le reflux hépato-jugulaire n'est pas absolument évident. Un épanchement pleural droit est ponctionné à plusieurs reprises. La dernière ponction (17 janvier 1957) ramène 700 cm³ de liquide citrin, Rivalta négatif ; ce liquide contient des cellules endothéliales, de rares hématies, de rares polynucléaires, quelques lymphocytes, pas de germes. On perçoit à l'auscultation des râles sous-crépitants dans les deux champs pulmonaires. L'oligurie est importante (moins de 300 cm³).

À partir du 8 janvier 1957, la patiente est prise de lipothymies ; elle vomit fréquemment. Le 25 janvier 1957, sa température monte à 40°. La pression artérielle tombe à 7-3,5 ; la conscience est normale, pas de signes neurologiques. Malgré néosynéphrine et noradrénaline, elle meurt à 17 h 35. La mort est donc survenue vingt-trois mois après l'apparition des douleurs initiales, avant que l'on ait pu tenter la péricardectomie précédemment envisagée.

COMPTE RENDU DE L'AUTOPSIE

(pratiquée le 26 janvier 1957)

1) *Le cœur* (500 g) :

Il a dans l'ensemble une forme particulière. C'est une pyramide ferme, consistante, à trois côtés presque égaux, le postérieur étant le plus étendu. La paroi antérieure est constituée par les deux ventricules presque en portions égales : 4/7 pour le droit ; 3/7 pour le gauche. La paroi postérieure est formée pour 3/5° par le ventricule gauche ; pour 2/5° par le ventricule droit. La pointe est presque exclusivement formée par le ventricule gauche. Le cœur est extraordinairement ferme et tient tout d'un bloc comme un caillou. Plus que de la dureté, c'est de la fermeté.

Le péricarde est normal ; pas de symphyse entre les deux feuillets ; mais il a été ouvert ; on ne peut apprécier l'existence de liquide.

L'oreillette gauche : dilatée (+), hypertrophiée (++); l'endocarde est particulièrement jaune. L'oreillette droite est dilatée (+ ou ++), hypertrophiée (+/—). Ce qu'il y a de particulier, c'est la consistance de la paroi qui est cohérente quoique non très épaisse. L'endocarde est très jaune ou orangé. C'est la consistance d'un milieu qui serait hépatisé, durci, plastifié. Une très large valvule supra-coronaire, au-dessus du sinus veineux coronaire, juste au-dessus de la veine cave inférieure, cloisonne une partie de l'oreillette droite. Pas de C.I.A.

Le ventricule gauche : dilaté (+), hypertrophié (++). Sa paroi est particulière par son épaisseur, son aspect homogène, sa pâleur rose bonbon, ou ocre très pâle, sa densité. Légère dégénérescence gris jaune du pilier antérieur. Le ventricule droit est hypertrophié (+), dilaté (+ ou ++), bombant. Mêmes caractères de la paroi qui est infiltrée, ferme.

L'orifice mitral, rond, admet plus de deux doigts gantés ; la mitrale est normale. La tricuspide admet trois doigts gantés. Elle aussi est ronde avec un orifice béant ; ses valves sont normales.

Les sigmoïdes aortiques et pulmonaires sont normales.

L'orifice cave inférieur est normal, admettant le pouce ganté. L'orifice cave supérieur est également normal. L'aorte sus-sigmoïdienne est normale, mais jaune avec endaorte jaune. Les artères pulmonaires sont normales.

Il n'existe aucune thrombose.

Les coronaires, autant que l'on puisse en juger, paraissent normales avec de minimes plaques d'athérome.

2) *Le foie* (3.150 g) :

Il est extraordinaire par son volume, sa consistance dure, ferme (une tranche de foie se tient raide comme une planche), son inhabituelle sécheresse à la coupe. Il n'en coule ni sérosité ni sang. Le fond est de couleur orangée avec un fin

réseau rouge congestif. Le parenchyme se laisse écraser facilement. Il est manifestement très peu résistant. Pas d'évidence de sclérose particulière. Les veines caves et sus-hépatiques sont extraordinairement épaissies.

3) *La rate* (580 g) :

Elle est proportionnellement aussi grosse que le foie. Elle est énorme, violacée, turgescente, de consistance très ferme, semblable à celle du foie. Même friabilité étonnante. Elle rappelle, à la coupe, l'aspect d'une betterave cuite qui ne serait pas trop rouge.

4) *Les reins* (D : 140 g ; G : 140 g) :

Ils sont irréguliers ; la capsule est épaissie, blanchâtre, peu atteinte. La surface est littéralement creusée de nombreux petits cratères. Corticale et médullaire ne sont pas parfaitement différenciées. Impression de néphrite scléreuse et diffuse. Dans les tubes, les artères sont peu modifiées.

5) *Les surrénales* (20 g) :

Normales, presque volumineuses. Sur la corticale ocre pâle se détachent des nodules jaune vif, éclatants. Là encore, la surface est un peu spéciale, assez ferme, mais pas sèche ; s'agirait-il d'une amylose ?

6) *Les poumons* (G : 340 g ; D : 320 g) :

Il existe un épanchement pleural assez abondant. Les bronches ont un peu le caractère cardiaque. Les poumons sont normaux en dehors de leur caractère cardiaque. Juste au-dessous de la plèvre du lobe inférieur gauche, il y a de petits nodules miliaires constitués par un dépôt jaunâtre peut-être calcifié ou de nature indéterminée. Il en est qui paraissent anciens, comme calcifiés, jaunâtres, d'autres récents, gélatinoïdes. Ils semblent surajoutés ; ils tendent à s'énucléer ou à s'éliminer facilement ; ils sont très différents des nodules anthracosiques ou tuberculeux. Les lobes inférieur et supérieur gauches comportent une part égale d'œdème et de congestion. Ni thrombose ni infarctus. Le lobe inférieur gauche est très tassé. Il y avait probablement un épanchement pleural gauche. Il ne semble pas y avoir de nodules dans la profondeur. Les plus profonds de ces nodules sont sous-corticaux. Rien de particulier dans les branches. On ne retrouve pas à droite les mêmes petites précipitations sous-pleurales qu'à gauche. Le lobe inférieur droit est moins tassé que le gauche. Le lobe supérieur droit comporte une part égale d'œdème et de congestion. Ni thromboses ni infarctus. Les lobes sont bien séparés.

7) *Vaisseaux tibiaux postérieurs* :

Pas de lésions évidentes. Ils semblent un peu épaissis.

8) *Grand droit* :

Il est possible que le grand droit ait une infiltration discrète (amylose ?).

Epreuve iodo-sulfurique :

L'action sur le foie du lugol et de l'acide sulfurique dilué au 1/5^e donne une réaction saisissante avec changement de couleur immédiat. Le foie devient vert noir, avec apparition d'un fin réseau vert noir sur tout le parenchyme, tranchant considérablement sur le reste du foie, véritable surimpression frappante. L'impresion d'un phénomène insolite est évidente. Mais la couleur est plus verdâtre, noirâtre que violacée.

L'expérience est tentée sur différents viscères, elle est :

- positive au maximum sur la rate +++++ ;
- positive ++ ou +++ sur le foie ;
- positive + ou ++ sur le cœur ou plus exactement sur le myocarde du ventricule gauche. La substance amyloïde (?) y paraît disposée en fines travées pénicillées ;
- positive + ou ++ sur les surrénales ;
- positive sur l'intestin ;
- positive +/— sur un rein, négative sur l'autre.

COMPTE RENDU HISTOLOGIQUE

Amylose primitive généralisée (Docteur LANCRET)

1) *Le cœur :*

Le myocarde par endroits bien reconnaissable est très souvent homogène, ayant perdu sa structure, prenant un aspect nuageux et ouaté, les faisceaux musculaires sont dissociés par de l'œdème et les noyaux montrent une différence de taille considérable. Les uns sont petits, pycnotiques, d'autres sont volumineux. Les branches de petit calibre des coronaires ont une paroi souvent infiltrée de matière amyloïde alors que les grosses branches sont indemnes.

2) *L'aorte :*

À une intima d'épaisseur normale, les faisceaux musculaires élastiques de la média sont dissociés par du tissu conjonctif et par quelques vaisseaux entourés de quelques éléments inflammatoires. Les vaso vasorum de petit calibre ont une paroi formée par de la substance amyloïde.

3) *Les poumons :*

Montrent les altérations habituelles du parenchyme pulmonaire : desquamation de l'épithélium bronchique, densification du parenchyme, congestion, dépôt d'anthracose, épaississement discret de la plèvre viscérale. L'amylose est présente ici

au sein des artères musculaires de petit calibre et quelquefois jusqu'à un calibre d'un millimètre. Elle atteint encore certaines parois artériolaires qui sont épaissies, sténosant ainsi la lumière du vaisseau. Les nodules signalés macroscopiquement sont faits de plages de substance amyloïde homogènes et vastes et l'on peut penser qu'elles sont dues à la confluence de petites nappes revêtant une topographie uni ou pluri-alvéolaire, comme il est possible d'en voir au voisinage.

4) *Le foie :*

Est absolument méconnaissable dans la plupart des prélèvements. Il ne persiste plus que quelques grêles travées de cellules hépatiques littéralement étouffées par la substance amyloïde, celle-ci se présente soit comme une nappe homogène, soit sous forme d'un lacis rappelant par endroits l'architecture préexistante. Quelques artères ont une paroi épaisse faite de matière amyloïde, la média a entièrement disparu. Avec le violet de méthyle, cette substance est violacée et n'est pas métachromatique.

5) *La rate :*

Sur tous les fragments prélevés, il n'existe absolument plus de rate reconnaissable et celle-ci se résume à une nappe de matière amyloïde contenant parfois quelques vaisseaux à paroi hyaline ou faite de matière amyloïde. Il existe çà et là des cellules de type lymphocytaire. Une branche de l'artère splénique montre une calcification de la média.

6) *Les reins :*

Sont le siège d'altérations parenchymateuses sous une capsule épaisse et contenant des vaisseaux à paroi homogène formée de tissu amyloïde, la corticale contient des glomérules ayant des lésions de sclérose allant du simple épaississement de la capsule de Bowman jusqu'à l'aspect en pain à cacheter, le tissu interstitiel est abondant en certains endroits et contient des tubes atrophiques ou dilatés et des cellules inflammatoires, alors qu'en d'autres endroits l'aspect des tubes contournés est dans la limite de la normale. La médullaire montre un tissu interstitiel abondant contenant des tubes excréteurs. La substance amyloïde est localisée ici au niveau des artères de la corticale dont la paroi prend un aspect uniforme, épais et l'on peut suivre les coupes longitudinales de ces vaisseaux aboutissant à des glomérules scléreux. Fait curieux, nombreux sont les glomérules apparemment sains, dépourvus de tout dépôt de substance amyloïde. Cette substance se dépose encore au sein du tissu interstitiel de la corticale au niveau des pyramides, autour des tubes excréteurs, dans la médullaire et enfin dans la paroi des petits vaisseaux du hile rénal.

7) *Les surrénales :*

Montrent la même infiltration par la matière amyloïde qui détruit et étrangle le cortex surrénal dont il ne persiste qu'un faible pourcentage au niveau de la

couche glomérulée et fasciculée, et la charge en lipides paraît sensiblement diminuée. Ici encore les vaisseaux ont leurs parois infiltrées en totalité. Les artères d'un calibre suffisant sont indemnes.

8) *L'intestin grêle :*

Montre des altérations *post-mortem* considérables avec desquamation de l'épithélium. La sous-muqueuse est le siège d'une congestion intense et les vaisseaux sont très souvent infiltrés par la substance amyloïde.

9) *Les muscles :*

Montrent des lésions très inégales touchant quelques fibres qui ont subi une homogénéisation et un gonflement de leur cytoplasme, le nombre des noyaux est très augmenté, les vaisseaux de gros calibre sont indemnes, mais les petits vaisseaux montrent une homogénéisation de leur paroi et ce fait a déjà été noté lors d'une biopsie musculaire pratiquée il y a deux ans.

10) *Le paquet vasculaire tibial postérieur :*

La paroi des artères est scléreuse, l'intima est épaissie et entre les deux la limitante élastique interne est dédoublée, dans l'intima existent deux amas de substance amyloïde au niveau d'une artère.

CONCLUSIONS

Amylose primitive ayant largement détruit le foie, la rate, les surrénales, infiltrant largement le cœur. Dans le poumon, elle est localisée surtout aux petits vaisseaux. Cette matière amyloïde n'est pour ainsi dire pas métachromatique aux colorants usuels, violet de Paris et vert de méthyle. Elle a cependant donné une réaction positive macroscopiquement à la réaction iodo-sulfurique.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE L'AMYLOSE CARDIAQUE MATÉRIEL D'ÉTUDE

Pour faire ce travail, nous avons passé en revue les observations d'amylose primitive de la littérature. Mais tous les comptes rendus n'en sont pas entièrement utilisables.

Nous avons distingué deux groupes de patients :

1) Dans le premier groupe, prennent place 26 observations anatomo-cliniques suffisamment complètes pour une étude d'ensemble. Ce sont ces 26 observations que nous avons analysées ; à partir de ces données, nous avons pu établir une certaine hiérarchie des symptômes. Ce sont ces résultats qui figurent en pourcentage dans le courant de cette étude.

Les 26 observations retenues sont les suivantes :

— ATLAS et collaborateurs (1950) :	1 cas
— BALLINGER (1949) :	2 cas
— BENSON et SMITH (1956) :	5 cas
— COUTERT et REICHERT (1950) :	1 cas
— DAHLIN (1949) :	6 cas
— DE WOLF et CLARK (1950) :	1 cas
— FINDLEY et ADAMS (1948) :	1 cas
— GOLDMAN et GERSTL (1949) :	1 cas
— GUNNAR et collaborateurs (1955) :	1 cas
— HARTNEY et collaborateurs (1949) :	1 cas
— LINDSAY (1945) :	1 cas
— LINDSAY et KNORP (1945) :	1 cas
— HULBERT et MEYER (1949) :	1 cas
— PERLOFF (1954) :	2 cas
— PRUITT et collaborateurs (1953) :	1 cas

2) Dans le deuxième groupe figurent 17 observations d'amylose cardiaque chez des vieillards d'au delà de quatre-vingts ans. Chez ces derniers, l'amylose cardiaque a été une découverte d'autopsie ; seuls 3 d'entre eux étaient porteurs de signes cliniques d'insuffisance cardiaque, vraisemblablement en rapport avec l'importance de l'infiltration cardiaque par la substance amyloïde. Chez les autres, des dépôts de matière amyloïde étaient minimes. Comme chez ces patients, les lésions d'athérome étaient très importantes et s'associaient à l'amylose, nous avons préféré ne faire porter notre étude statistique que sur les 26 sujets, plus jeunes, chez lesquels l'amylose était l'affection unique ou nettement prédominante. Ces 17 cas d'amylose cardiaque chez le vieillard ne nous ont servi qu'à étayer certaines théories pathogéniques.

A - Etude anatomique

Elle comprendra :

- l'étude macroscopique du cœur ;
- l'étude microscopique du cœur ;
- l'étude anatomique des autres organes.

I. — ÉTUDE MACROSCOPIQUE DU CŒUR

Poids du cœur :

Sur 26 observations où le poids du cœur est mentionné, le chiffre moyen est de 505 g (entre 220 g et 662 g). Ce chiffre se rapproche de celui fourni par JONES et FRAZIER (439 g ; entre 250 g et 650 g) et s'éloigne de celui de DAHLIN et EDWARDS (393 g ; entre 250 g et 510 g).

Test à l'iode :

Il fut positif sur le cœur dans notre observation ; plus exactement, la réaction colorée fut maximum sur le myocarde du ventricule gauche : la substance amyloïde y paraissait disposée en fines travées pinnicillées.

Sur 26 autopsies valables que nous avons rassemblées, le test à l'iode a été pratiqué 7 fois ; une fois il a été entièrement négatif ; dans 5 cas, il a été positif sur le cœur (surtout sur le myocarde et l'endocarde).

ETUDE ANATOMIQUE PROPREMENT DITE

1) LE PÉRICARDE

Il était normal dans notre observation. Il n'y avait pas de symphyse.

Il n'y avait aucune atteinte macroscopique dans les 26 cas que nous avons analysés ; dans un cas s'est produit un épanchement péricardique qui a été ponctionné. Certains auteurs ont observé des lésions assez spéciales.

- WILKS signale, en 1886, la présence de petits et de gros nodules.
- D'autres auteurs ont vu les deux feuillets péricardiques cloutés de nodules translucides, fermes de 1 mm de diamètre.
- GOLDEN observe des nodules plus gros mais plus rares.
- KOLETSKY et STEICHER (1939) décrivent de petites perles de 1 mm de diamètre, grises et translucides.
- Parfois, les deux tuniques du péricarde sont fermes et épaissies.
- GERSTL décrit une membrane gris jaune s'étendant comme une gelée à la surface du cœur.

Mais dans l'ensemble, tous les auteurs s'accordent pour dire que l'atteinte péricardique n'est pas fréquente et qu'elle joue peu de rôle dans le déclenchement de l'insuffisance cardiaque (REICH, LINDSAY).

2) LE MYOCARDE

Son atteinte est essentielle.

Dans notre observation, le cœur était ferme et tenait tout d'un bloc comme un caillou. Plus que de la dureté, c'était de la fermeté. Les parois des cavités étaient denses et homogènes, de couleur ocre très pâle. Les cavités étaient dilatées et hypertrophiées de façon variable. Ces lésions étaient surtout nettes sur le ventricule gauche.

On observe que :

- le cœur est : ferme dans 8 cas (30 %) ; hypertrophié et dilaté dans la plupart des cas ;

- des « granulations » sont visibles à la coupe du myocarde dans 3 cas ;
- l'épaisseur du ventricule gauche mesure de 10 à 40 mm ; celle du ventricule droit est comprise entre 4 et 15 mm. Le rapport pondéral V.G./V.D. = entre 1,2 et 4.

Ces faits coïncident avec les opinions déjà exprimées.

Pour LINDSAY : c'est l'atteinte myocardique qui est responsable de l'insuffisance cardiaque : les parois auriculaires et ventriculaires sont hypertrophiées et épaissies ; le myocarde est dur à la coupe ; les cavités n'ont pas tendance à se collaber après la coupe. Si l'amylose est diffuse, les parois sont dures, pâles, grises ou jaune brun, cireuses ou translucides, homogènes ou transparentes ; parfois, on observe des traînées irrégulières gris perle ou jaune foncé ; parfois, il s'agit de points ou de trabécules. Si l'amylose est plus localisée, des masses nodulaires sont visibles sur la tranche de section, atteignant parfois 3 cm de diamètre.

Dans les 15 cas de JONES et FRAZIER, le myocarde est atteint 14 fois sur 15. Les auteurs notent également le caractère anormalement ferme du myocarde. Les cavités ne s'affaissent pas quand le sang est retiré. Ce phénomène est particulièrement frappant dans le cas des oreillettes.

A la coupe, le tissu est brun avec teinte gris pâle et impression de translucidité glauque cireuse. La fixation au formaldéhyde accentue la fermeté et rend les dépôts plus visibles (gris-tan). Les auteurs estiment que si l'on soustrait le poids de substance amyloïde du poids total du cœur, le poids restant est souvent peu différent du poids cardiaque normal.

Pour BENSON et SMITH, dans 4 des 5 cas qu'ils rapportent, l'atteinte du myocarde est suffisante pour expliquer l'insuffisance cardiaque pour une cause mécanique analogue à celle des péricardites.

Pour REICH, la plus grande concentration de matière amyloïde est répartie dans le myocarde. Les parois auriculaires et ventriculaires peuvent être épaissies jusqu'à avoir la consistance du cuir, lorsque la matière amyloïde est répartie de façon diffuse. Parfois, les dépôts amyloïdes myocardiques apparaissent en traînées opaques ou en trabécules, ou encore comme des masses circonscrites petites ou grandes.

DAHLIN insiste sur l'hypertrophie concentrique du cœur.

3) L'ENDOCARDE

Chez notre malade, il était particulièrement jaune dans toutes les quatre cavités, jaune orangé dans l'oreillette droite.

Pour LINDSAY et REICH, dans l'endocarde, l'amylose revêt l'aspect de dépôts nodulaires ou stratifiés, parfois en continuité avec l'amylose myocardique. Les dépôts amyloïdes sont souvent très abondants dans les couches endocardiques profondes ; on rencontre parfois des dépôts jaunâtres, mollasses et lisses.

DAHLIN et EDWARDS ont particulièrement insisté sur l'importance et l'intérêt pour le diagnostic macroscopique des dépôts amyloïdes sous-endocardiques. Pour ces auteurs, il importe de rechercher attentivement des papules fines, translucides, gris rose, allant de la taille d'une pointe d'épingle à 0.5 mm de diamètre. Cet aspect rappelle les dépôts amyloïdes dans ce qu'on appelle la « rate sagou » ; mais les dépôts sont plus petits que dans cette dernière. Des examens histologiques ont confirmé le diagnostic macroscopique.

Sur 13 cas, 5 fois le diagnostic macroscopique a été porté par l'identification des « granulations » endocardiques décrites. Dans les 8 autres cas, le diagnostic a été porté à l'histologie, mais les pièces ont été reprises et, dans 7 cas, l'examen attentif de l'endocarde auriculaire a mis en évidence les « granulations » caractéristiques.

Au total, sur les 13 cas, les lésions endocardiques macroscopiques ont été retrouvées 13 fois :

- 12 fois dans l'oreillette gauche ;
- 11 fois dans l'oreillette droite ;
- 8 fois : atteinte des deux oreillettes ;
- 2 cas : atteinte de l'oreillette droite seule ;
- 2 cas : atteinte de l'oreillette gauche seule.

Les régions les plus souvent atteintes étaient :

- dans l'oreillette droite : les parois septales et les régions voisines de l'orifice du sinus coronaire ;
- dans l'oreillette gauche : les parois postérieures et le septum.

Depuis cette étude de DAHLIN, on a confirmé la fréquence de cet aspect macroscopique de l'amylose endocardique.

JONES et FRAZIER notent dans l'endocarde des malades morts d'amylose cardiaque, des « granules » gris pâle, projetés au-dessus de la surface endocardique et simulant des grains de sable. Ils sont mieux vus après fixation. Ils ont moins de 0,5 mm de diamètre ; ils sont parfois coalescents et forment des plaques rugueuses. Ces granules sont, pour les auteurs, souvent masqués sous l'endocarde épais de l'oreillette gauche. Ils seraient mieux vus sous l'endocarde de l'oreillette droite, plus fin ; surtout dans le septum interauriculaire et

près du sinus coronaire. « Quand l'amylose myocardique n'est pas assez importante pour permettre un diagnostic macroscopique, on peut s'aider de l'examen de l'endocarde de l'oreillette droite, qui montre souvent des dépôts amyloïdes, les plus nets, et permet ainsi le diagnostic. » D'après JONES et FRAZIER, les dépôts amyloïdes affectent par ordre d'importance décroissante, l'oreillette droite, l'oreillette gauche, le ventricule gauche et le ventricule droit.

Nous nous sommes attachés à relever la présence de ces granulations endocardiques dans les comptes rendus autopsiques. Nous les avons trouvées 9 fois sur 26 autopsies (34 % des cas), et dans les 9 cas, ces granulations siégeaient sous l'endocarde des oreillettes.

4) APPAREILS VALVULAIRES

Dans le compte rendu autopsique de notre patiente, la mitrale était normale, la tricuspide admettait trois doigts gantés, les sigmoïdes aortiques étaient normales.

Nous avons trouvé sur 26 autopsies, 8 atteintes valvulaires (30 %) dont un R.M. authentique dû aux dépôts de matière amyloïde.

LINDSAY, sur 45 cas, trouve 16 fois des dépôts amyloïdes sur les valvules cardiaques. Le plus souvent, l'atteinte est légère et décelée au seul examen microscopique. Parfois, l'épaississement et la rigidité des valves sont nets ; parfois, il existe des nodules de 1 à 3 mm dans la mitrale (SELVER-LINDBLOM, 1926). LINDSAY passe en revue les différentes observations mentionnant les atteintes valvulaires dans l'amylose :

- KOLLER (1932) signale une sténose mitrale et tricuspidiennne.
- ISRAEL (1938) décrit des nodules gris rouge sur toutes les valvules, sauf les aortiques.
- KERWIN trouve quelques nodules amyloïdes légers sur la face auriculaire des valves mitrales et tricuspides.
- HAEMISCH (1938) rapporte l'épaississement de la ligne de fermeture de la mitrale.
- GOLDEN observe la présence de nodules de matière amyloïde à la pointe et aux zones d'insertion des valves.

Les valves renferment d'ailleurs parfois des masses importantes d'amylose. Les quatre valves sont atteintes dans les observations :

- de KOLETSKY et STEICHER ;
- de LINDSAY et KNORP.

C'est dans ces cas que l'atteinte valvulaire joue un rôle déterminant dans l'apparition de l'insuffisance cardiaque.

Dans l'étude de JONES et FRAZIER, sur 15 cas, il existe 4 atteintes valvulaires (26 % des cas), dont 2 atteintes tricuspidiennes. Pour ces auteurs, la tricuspide est atteinte plus souvent que la mitrale.

L'atteinte valvulaire est également signalée par REICH.

5) VAISSEaux CORONAIRES

L'observation de notre patiente ne comportait pas d'anomalies des coronaires.

Sur 26 autopsies, 2 observations (6 %) mentionnent l'existence d'épaississements de la paroi des coronaires dus à l'amylose et non à l'athérome. Dans le cas de FINDLEY et ADAMS, il existait des « granulations » sur l'intima. Dans un cas de BENSON et SMITH, on remarquait une zone de nécrose jaunâtre de 1,5 cm de diamètre sur la paroi gauche du ventricule gauche ; elle était certainement en rapport avec le rétrécissement de la lumière des coronaires provoqué par l'épaississement de leurs parois.

REICH signale que les dépôts amyloïdes peuvent être trouvés dans toutes les couches de la paroi des vaisseaux coronaires. Les artères coronaires, de taille moyenne et petite, sont atteintes plus souvent que les veines, capillaires ou artérioles. « Le rétrécissement du calibre des vaisseaux coronaires, ajoute REICH, constitue certainement un facteur de défaillance myocardique dans nombre de cas. »

II. — ÉTUDE MICROSCOPIQUE DU CŒUR

Avant d'aborder l'étude microscopique de l'amylose cardiaque, il convient d'insister brièvement sur les techniques de coloration de la matière amyloïde. Elles sont en effet très intéressantes car elles posent des problèmes pratiques et théoriques.

En pratique, on connaît la difficulté dans certains cas de mettre la substance amyloïde en évidence, d'autant que les lésions de l'amylose primitive ou atypique se colorent de façon assez inconstante.

Ces anomalies des réactions colorées prennent un énorme intérêt théorique. Elles ont amené à se demander s'il existait des différences chimiques entre les dépôts amyloïdes des formes primitives et secondaires. Certaines colorations sont indispensables pour différencier l'amylose de certaines affections du tissu conjonctif avec lesquelles des liens existent peut-être. Enfin la coloration à l'argent permet d'étudier le rapport des dépôts de matière amyloïde avec les fibres du réticulum.

Voici les colorations employées le plus souvent :

- l'hématoxyline-éosine donne à la matière amyloïde un caractère homogène, amorphe, de couleur rose ;
- avec le méthyle-violet ou le violet de Paris, l'amylose primitive peut donner une réaction méta-chromatique rouge qui tranche sur le violet du voisinage. Mais cette réaction est très inconstante (absente dans notre observation) ;
- avec le rouge Congo, la matière amyloïde devient rouge foncé ;
- avec l'acide périodique et la leuco-fuchsine, la matière amyloïde devient rouge (réactif de Schiff-Feulgen) ;
- elle devient orange avec l'acide phosphotungstique ;
- le Soudan la colore en orange pâle ;
- avec la coloration du tissu conjonctif de Van Gieson, les dépôts d'amylose prennent une teinte jaune, parfois rose pâle.

Certaines de ces données sont indispensables pour comprendre comment on différencie la matière amyloïde du collagène :

- avec l'hématoxyline-éosine, les masses denses de l'amylose peuvent ressembler au collagène, mais la substance amyloïde est moins nettement rose, elle n'a pas la structure fibrillaire du collagène ;
- c'est la coloration de Van Gieson qui différencie les deux aspects : la couleur obtenue est jaune ou rose pâle pour l'amylose, rouge vif pour le collagène.

KING insiste sur l'intérêt de la coloration à l'argent qu'il a particulièrement étudiée avec DEL RIO HORTEGA. Cette méthode est plus assujettissante que le méthyle-violet, le violet de Paris ou le rouge Congo, et ne doit pas leur être substituée. Elle révèle une propriété fondamentale de la substance amyloïde : son argyrophilie intense. On peut d'ailleurs combiner la coloration à l'argent avec celle du tissu conjonctif.

Après ce rappel de technique, nous pouvons aborder l'étude microscopique des lésions cardiaques.

La fréquence des lésions histologiques du cœur est la caractéristique de l'amylose primitive.

Sur les 57 cas rapportés par HULBERT et MEYER, l'amylose cardiaque a été observée dans une proportion de 90 %.

JONES et FRAZIER trouvent 14 atteintes cardiaques sur leurs 15 cas d'amylose primitive.

Sur nos 26 comptes rendus d'autopsies d'amylose primitive, l'atteinte cardiaque a été trouvée 16 fois (53 %).

1) LE MYOCARDE

Il était particulièrement touché chez notre patiente.

Toutes les publications s'attachent à souligner la fréquence des dépôts myocardiques dans l'amylose primitive :

- 12 fois sur 13 pour DAHLIN et EDWARDS ;
- 14 fois sur 15 pour JONES et FRAZIER ;
- 35 fois sur 26 (96 % des cas) dans notre statistique.

L'atteinte est souvent diffuse ; mais elle peut prédominer sur le ventricule gauche. Dans les cas typiques, les fines travées de matière amyloïde déposées au sein du myocarde emprisonnent les fibres comme dans des anneaux ou des fourreaux qui souvent s'invaginent dans le cytoplasme des cellules myocardiques. L'aspect ainsi réalisé est comparé par LINDSAY à des « nids d'abeille ». Les fibres myocardiques avoisinantes peuvent être comprimées. On comprend aisément que cette infiltration puisse influencer sur la cinétique cardiaque. Dans certains cas, les fibres myocardiques s'altèrent : elles perdent leur striation, se vacuolisent, se nécrosent, dégèrent et finalement disparaissent en laissant vides les anneaux amyloïdes. On remarque parfois une hypertrophie compensatrice des fibres restantes. Les dépôts péri-cellulaires peuvent être en continuité avec la matière amyloïde des vaisseaux sanguins du myocarde.

On rencontre fréquemment des plages de matière amyloïde sans fibres musculaires. Ailleurs, des dépôts ronds de substance amyloïde parsèment le tissu interstitiel. LINDSAY a observé des anneaux amyloïdes qui remplaçaient les fibres du réticulum péri-cellulaire. En combinant le rouge Congo et la coloration du tissu conjonctif, il a pu noter que les fibres restantes du réticulum s'étendaient entre la membrane cellulaire et l'anneau amyloïde péri-cellulaire. On peut trouver aussi des dépôts amyloïdes dans des zones de fibrose (KING). RANSTRÖM et KALBFLEISH distinguent une disposition interstitielle diffuse et disséminée.

Insistons sur le fait que la quantité totale de substance amyloïde dans le myocarde peut être minime dans certains cas, sans retentissement clinique. Nous avons relevé 17 cas d'amylose primitive découverte fortuitement chez des vieillards lors d'autopsies systématiques. Dans 3 cas seulement (17 %), les dépôts d'amylose étaient assez importants pour provoquer une insuffisance cardiaque.

2) L'ENDOCARDE ET LES RÉGIONS SOUS-ENDOCARDIQUES

Leur atteinte semble aussi importante que celle du myocarde. Certains auteurs insistent sur cette localisation de l'amylose cardiaque

et semblent même lui accorder la prépondérance sur les lésions myocardiques (LINDSAY). Nous avons déjà vu que, macroscopiquement, les dépôts endocardiques auriculaires pouvaient permettre le diagnostic à l'œil nu lors de l'autopsie. Ces dépôts sont constitués microscopiquement par de la matière amyloïde.

L'atteinte endocardique est trouvée :

- 9 fois sur 15 par JONES et FRAZIER (60 %) ;
- 13 fois sur 13 par DAHLIN et EDWARDS ;
- 12 fois sur 26 dans notre statistique (46 % des cas).

Par contre, cette localisation n'a pas été retrouvée chez notre patiente.

Le siège de cette amylose endocardique et sous-endocardique est variable. LINDSAY estime qu'aucune cavité n'est plus infiltrée qu'une autre. Pour DAHLIN et EDWARDS, les oreillettes représentent la zone la plus souvent atteinte ; et les dépôts semblent plus importants dans l'oreillette gauche. La même conclusion se dégage de l'étude de nos 26 cas.

Il convient d'individualiser ici l'atteinte valvulaire. Sur 45 autopsies d'amylose primitive, LINDSAY retrouve des lésions histologiques des valvules dans 16 cas (35 %). Nous les avons notées 10 fois sur nos 26 autopsies (38 %) ; la mitrale était plus souvent atteinte que la tricuspide ; les statistiques de DAHLIN semblent au contraire révéler une prédominance des lésions tricuspidiennes. Ces dépôts valvulaires de substance amyloïde sont décrits par la plupart des auteurs comme des nodules irréguliers, parfois assez arrondis.

3) LES VAISSEAUX CORONAIRES

Les dépôts de matière amyloïde sont très fréquents dans les vaisseaux coronaires. Pour KALBFLEISCH et RANSTRÖM, l'amylose coronarienne est une forme de l'amylose cardiaque parfois isolée.

Ces lésions sont trouvées 16 fois sur nos 26 autopsies (61 %). Dans une observation, cette atteinte des vaisseaux coronaires était le seul stigmate de l'amylose cardiaque.

Les dépôts amyloïdes peuvent être mis en évidence dans toutes les couches de la paroi des vaisseaux coronaires. Les artères coronaires, de taille moyenne et petite, sont atteintes plus souvent que les veines, capillaires ou artérioles. Le rétrécissement du calibre des vaisseaux contribue certainement à la défaillance myocardique dans nombre de cas. Parfois, ce rétrécissement est assez marqué pour donner une symptomatologie d'insuffisance coronarienne clinique et

électrique. Nous avons même relevé un cas d'infarctus du myocarde manifestement secondaire aux lésions d'infiltration amyloïde des parois coronariennes. Il faut signaler néanmoins qu'une athéro-sclérose coronarienne s'associe souvent aux lésions amyloïdes.

En résumé, les atteintes myocardiques, endocardiques, sous-endocardiques et vasculaires dans les parois des coronaires, sont les plus fréquentes des lésions de l'amylose cardiaque. Elles coexistent souvent. L'amylose cardiaque peut être à la fois interstitielle, péri-cellulaire et vasculaire.

Pour terminer ce chapitre, il faut citer la possibilité de lésions amyloïdes péricardiques et de dépôts autour des cellules graisseuses.

Nous pouvons comprendre maintenant les causes de la symptomatologie cardiaque de l'amylose primitive : cette atteinte cardiaque revêt cinq aspects :

- 1° Infiltration amyloïde du myocarde, amenant parfois une dégénérescence des fibres myocardiques.
- 2° Présence de dépôts sur l'endocarde et le péricarde.
- 3° Infiltration des parois des vaisseaux coronaires avec diminution de la lumière expliquant la présence fréquente de nécrose des fibres et de cicatrices myocardiques.
- 4° Dépôts de matière amyloïde sur les valvules qui peuvent simuler des affections valvulaires (sténose ou insuffisance).
- 5° Association de ces différentes lésions.

III. — ÉTUDE ANATOMIQUE DES AUTRES ORGANES

Nous mettrons d'emblée en exergue l'atteinte vasculaire. Elle est frappante par son extrême fréquence et sa répartition diffuse. Elle semble prédominer sur les petits vaisseaux.

— *Macroscopiquement* :

Déjà, on avait pu noter au cours de l'autopsie de notre patiente un épaississement des paquets vasculaires tibiaux postérieurs.

Dans une observation de DE WOLF et CLARKE, les auteurs ont remarqué qu'à la coupe de certaines régions du tube digestif, les vaisseaux paraissaient très indurés.

Dans notre étude statistique, sur 26 autopsies, le test à l'iode a été 2 fois positif sur l'aorte et l'artère pulmonaire.

— *Microscopiquement :*

Le compte rendu histologique de l'autopsie de notre patiente montre l'étendue de l'atteinte vasculaire qui prédomine sur les petits vaisseaux (du foie, de la rate, de la corticale rénale, des surrénales, de l'intestin grêle, des muscles striés, du poumon ; il en est de même pour le paquet vasculaire tibial postérieur et les vasa vasorum de petit calibre de la paroi aortique). Insistons sur un point intéressant du compte rendu histologique de notre patiente : « Les petits vaisseaux musculaires montrent une homogénéisation de la paroi ; ce fait avait déjà été noté lors d'une biopsie musculaire pratiquée il y a deux ans. » En effet, si l'on se reporte à la biopsie du mollet gauche pratiquée le 20 mars 1956, on lit dans le compte rendu histologique : « Quelques artérioles ont une paroi épaisse et hyalinisée. » Ce fait intéressant aurait peut-être pu conduire au diagnostic. Mais il ne s'agissait pas d'une insuffisance cardiaque banale. Le tableau réalisé était celui d'une péricardite constrictive et les données cliniques, radiologiques, électriques et hémodynamiques paraissaient assez convaincantes. Néanmoins, comme nous le reverrons, il convient de souligner dès maintenant l'importance de la biopsie qui apporte le plus grand nombre d'arguments positifs pour le diagnostic de l'amylose primitive. C'est pourquoi on doit tenir le plus grand compte de ses résultats, tout en les comparant au contexte clinique et biologique.

Dans les 26 autopsies valables que nous avons analysées, nous avons pu retrouver chaque fois une atteinte vasculaire. Les petits vaisseaux étaient infiltrés beaucoup plus fréquemment que ceux d'un gros calibre. Et l'on remarque la prédominance des dépôts de matière amyloïde dans les artérioles, qui sont plus touchées que les veines et que les capillaires.

Ce sont les petites branches artérielles pulmonaires qui sont le plus infiltrées. De même sont souvent atteintes les artérioles abdomino-pelviennes : vaisseaux du pancréas, de l'intestin et de tout l'appareil digestif, de l'utérus, des ovaires, de la vessie, des surrénales. D'autres vaisseaux renferment parfois dans leur paroi des dépôts amyloïdes : ce sont ceux de la peau, des muscles striés, du corps thyroïde. Nous avons relevé 3 atteintes vasculaires intra-crâniennes touchant la carotide interne (média), les vaisseaux de l'hypophyse et les vaisseaux méningés.

Mais les parois des gros vaisseaux peuvent également contenir de la substance amyloïde : l'artère pulmonaire a été trouvée infiltrée 8 fois sur 26 (30 %). L'aorte, 6 fois (23 %). La veine cave inférieure, une fois. Les dépôts amyloïdes des gros vaisseaux infiltraient des zones

variées : intima, média, adventice, vasa vasorum ; régions comprises entre les faisceaux musculaires de la musculouse.

DAHLIN note que les petites artérioles et les veinules des organes thoraco-abdominaux sont infiltrées par l'amylose dans 7 cas sur les 8 qu'il rapporte. Les dépôts se trouvaient dans la média des vaisseaux. Dans les cas moins accentués, l'amylose entourait d'une fine pellicule les fibres lisses de la média. Au fur et à mesure que l'affection avait progressé, une obstruction progressive des vaisseaux avait paru se produire, du fait de la diminution de leur lumière.

JONES et FRAZIER, sur 15 autopsies, ont trouvé 5 atteintes de l'artère pulmonaire et 4 atteintes des artères surrénales.

LINDSAY souligne l'importance des dépôts dans l'intima et la média des artères pulmonaires. La média de presque toutes les artères et veines pulmonaires, de moyen volume, contenait de la substance amyloïde.

Pour REICH, l'infiltration vasculaire pulmonaire survient dans 42 % des cas.

BENSON et SMITH insistent aussi sur l'étendue des lésions vasculaires pulmonaires. Ils observent que l'infiltration des petites artères pulmonaires s'accompagne d'œdème de l'intima et de rétrécissement de la lumière ; cet œdème semble être une réaction déclenchée par la présence de matière amyloïde : ils considèrent ces lésions comme une forme inhabituelle d'endarterite oblitérante fibreuse gênant la circulation pulmonaire, et pouvant provoquer à la longue un cœur pulmonaire chronique.

En dehors de cette atteinte vasculaire très diffuse, comme nous venons de le voir, l'amylose primitive infiltre de nombreux organes que nous allons maintenant passer en revue.

1) LES POUMONS

— *Macroscopiquement* :

En plus des épanchements pleuraux et des lésions habituelles du poumon cardiaque associant congestion et œdème, le compte rendu autopsique de notre patiente comportait la mention de petits nodules miliaires jaunâtres, calcifiés ou gélatinoïdes qui semblaient s'énucléer facilement. Ils étaient très différents des nodules anthracosiques ou tuberculeux.

— *Microscopiquement* :

Ces nodules étaient des plages de substance amyloïde.

Différents auteurs ont signalé, en outre, la fréquence des dépôts de matière amyloïde dans les septa alvéolaires, ces derniers peuvent parfois faire saillie dans la lumière de l'alvéole (LARSEN, 1930); des dépôts sont signalés également autour des bronches et dans la sous-muqueuse des bronchioles.

La fréquence de ces atteintes pulmonaires est de :

- 19 % dans notre statistique ;
- 46 % pour JONES et FRAZIER ;
- 75 % pour DAHLIN.

Cette atteinte pulmonaire, associée à celle des vaisseaux de cette région, rend compte des tableaux de cœur pulmonaire chronique réalisés au cours de l'amylose primitive. Un cas extrême a été rapporté par SAPPINGTON en 1942.

2) L'ATTEINTE DIGESTIVE

Elle est fréquente :

- 73 % dans notre statistique ;
- 60 % pour REICH ;
- 8 atteintes sur les 8 cas de DAHLIN.

Parfois les lésions sont *macroscopiques* :

Deux fois dans notre statistique, le test à l'iode a été positif sur le tube digestif.

Dans l'observation de DE WOLF et CLARKE où les douleurs abdominales avaient amené à la laparotomie, les lésions étaient visibles à l'œil nu. La séreuse était épaissie et opaque ; elle portait des nodules de 1 à 3 mm de diamètre. Le mésentère était épaissi et contenait aussi des nodules durs près de sa ligne d'insertion. L'épiploon était nodulaire. Les vaisseaux sanguins étaient indurés.

— *Histologiquement* :

Les lésions atteignent toutes les régions du tube digestif (œsophage, estomac, pylore, jéjuno-iléon, côlon). Les dépôts sont retrouvés surtout dans la musculature lisse et dans la sous-muqueuse ; mais aussi dans le tissu conjonctif, dans la graisse, dans la musculature muqueuse, dans les glandes (en particulier, les glandes de Brunnet), dans le mésentère.

LINDSAY signale les altérations de la musculature lisse dues à la compression causée par les masses amyloïdes fusiformes ou ovoïdes.

3) LE FOIE

— *Macroscopiquement* :

Dans notre observation, il était extraordinaire par son volume, sa consistance ferme, dure, son inhabituelle sécheresse à la coupe. Une tranche de ce foie se tenait raide comme une planche. L'action du lugol et de l'acide sulfurique dilué était très nette avec apparition immédiate d'un réseau vert noir en surimpression, tranchant sur le reste du parenchyme. Il pesait 3.150 g.

Dans notre étude statistique, les poids du foie varient entre 1.080 et 4.000 g ; le lugol est positif 2 fois sur 26.

Le poids moyen est de 2.780 g pour DAHLIN qui souligne la fréquence de la fermeté hépatique.

— *Histologiquement* :

Dans notre observation, le foie était méconnaissable ; les quelques grêles travées de cellules qui persistaient étaient littéralement étouffées par la substance amyloïde.

Le foie est atteint dans 50 % des cas analysés (13 cas sur 26). Cette atteinte hépatique est vasculaire dans tous les 13 cas. Cinq fois elle est massive. Deux fois elle est plus modérée (nécrose centrolobulaire, atrophie cellulaire modérée). Sont également le siège de dépôts amyloïdes, le tissu conjonctif, les espaces portes, le réticulum entre sinusoides et cordons cellulaires.

DAHLIN insiste sur la fréquence de l'atteinte hépatique (50 %) et montre que les lésions ne sont pas que vasculaires ; en effet, comme dans l'amylose secondaire, les dépôts siègent dans les sinusoides et les cordons hépatiques, atrophiant les cellules.

4) LA RATE

Chez notre patiente, elle était énorme, ferme, sèche. La réaction iodo-sulfurique était maximum sur la rate qui était infiltrée de façon diffuse.

Les lésions spléniques sont notées dans 50 % des 26 cas (13 fois). Huit fois (30 %) cette atteinte est massive et 3 fois le lugol est positif. Dans les autres cas, l'étude microscopique révèle que les dépôts de matière amyloïde siègent entre les sinusoides qu'ils compriment ; ils peuvent remplacer les corpuscules de Malpighi ou constituer des foyers dans le parenchyme et la paroi des vaisseaux.

Cette atteinte splénique a été rencontrée 6 fois sur 8 autopsies par DAHLIN.

5) LES REINS

Chez notre patiente, l'épreuve iodo-sulfurique était irrégulièrement positive sur un des deux reins seulement. L'autre ne réagissait pas au lugol. Microscopiquement, l'atteinte était interstitielle et surtout vasculaire, touchant les artères de la corticale. Certains glomérules étaient scléreux, mais on n'a pas noté de dépôts amyloïdes glomérulaires.

Les reins sont infiltrés dans 57 % des cas (15 cas sur 26). La réaction au lugol est positive dans un cas seulement. Les glomérules sont atteints 10 fois, mais jamais de façon diffuse. L'amylose ne touche que la moitié ou le tiers des glomérules. Les capillaires glomérulaires sont atteints, de même que les artères de moyen calibre. Plus rarement, les dépôts amyloïdes sont retrouvés dans le tubule distal.

6) LES SURRÉNALES

Chez notre patiente, elles étaient volumineuses avec une corticale pâle sur laquelle se détachaient des nodules jaune vif. La surface était assez ferme. La réaction iodo-sulfurique était positive. L'histologie a montré une atteinte massive, surtout des zones glomérulées et fasciculées. L'atteinte vasculaire touchait les vaisseaux de petit calibre alors que les artères de calibre plus important étaient indemnes.

Nous avons trouvé une atteinte surrénale 9 fois sur 26 (34 %). Elle affecte surtout la fasciculée (1/3 des cas); parfois les dépôts infiltrent la réticulée, la graisse péri-surrénalienne et ses vaisseaux.

7) LA LANGUE

Elle ne semblait pas atteinte macroscopiquement chez notre patiente; aucun fragment n'a été prélevé à l'autopsie.

Dans notre étude statistique, l'atteinte clinique (macroglossie) est relevée dans 17 % des cas, l'atteinte histologique dans la même série est retrouvée dans 26 % des cas. L'amylose linguale affecte: les muscles (la moitié des cas), les parois des vaisseaux (la moitié des cas), la sous-muqueuse, les acini glandulaires; elle peut s'insinuer entre les glandes muqueuses et les fibres musculaires. Elle peut s'associer à des lésions du pharynx, du larynx, des glandes salivaires. Dans une observation, l'épreuve au lugol a été positive.

8) LES MUSCLES STRIÉS

Chez notre patiente, on a retrouvé à l'analyse histologique une homogénéisation des fibres et un gonflement de leur cytoplasme, une

atteinte des petits vaisseaux, alors que ceux de gros calibre sont indemnes.

Dans notre revue générale, les muscles striés sont atteints 5 fois sur 26 autopsies (19 %). Cette atteinte touche les muscles thoraciques, le diaphragme, le psoas ; les septa conjonctifs entourant les fibres musculaires sont atteints, de même que les tendons.

9) LA PEAU

Elle est atteinte 3 fois sur nos 26 comptes rendus d'autopsies. Les lésions siègent dans la musculature des vaisseaux sous-cutanés, dans le tissu conjonctif de l'épiderme, dans la graisse du tissu conjonctif.

10) L'ATTEINTE DES NERFS

Elle est mentionnée 3 fois sur les 26 autopsies de notre statistique. Il s'agit de dépôts amyloïdes dans le conjonctif péri-neural, dans le périnèvre du nerf sciatique, dans la paroi des vaisseaux du nerf sciatique.

Dans le cas publié en 1942 par KERNOHAN et WOLTMAN, la neuropathie ischémique de leur patient semblait due à l'obstruction des vasa vasorum de leurs parois par l'amylose. REICH signale l'atteinte peu fréquente des racines postérieures et des ganglions sympathiques.

Citons les autres lieux où l'on peut retrouver des dépôts de substance amyloïde :

- la thyroïde (5 fois sur 26) : dans les acini, entre les acini et dans le tissu interstitiel ;
- les voies biliaires (4 fois sur 26) : vésicule biliaire, région sous-épithéliale des voies biliaires ;
- les ganglions lymphatiques : 3 fois sur 26 ;
- l'appareil génito-urinaire :
 - a) utérus (3 fois sur 26) : atteinte massive du myomètre, dépôts dans le tissu conjonctif de l'endo et du myomètre ;
 - b) sous-muqueuse de la trompe de Fallope ;
 - c) ovaires (3 fois sur 26) : atteinte interstitielle et vasculaire ;
 - d) vessie : muscles lisses et vaisseaux de la paroi ;
- les oreilles et le nez ;
- la moelle osseuse (2 fois sur 26).

Signalons enfin que 4 fois sur les 26 comptes rendus histologiques, on a signalé la présence de lymphocytes et de cellules géantes entourant les dépôts amyloïdes.

B - Etude clinique

Notre matériel d'étude comprend, rappelons-le :

- Notre observation : cas d'une femme de cinquante-trois ans, observée dans le Service du Professeur LENÈGRE, à l'Hôpital Boucicaut.
- 26 patients porteurs de signes cliniques d'insuffisance cardiaque.
- Les statistiques des autres auteurs nous servent de comparaisons :
 - 1946 : EISEN rapporte 48 cas d'amylose primitive ; 26 de ses patients étaient atteints d'insuffisance cardiaque (54 %).
 - 1956 : LINDSAY rapporte 45 cas : 39 patients étaient porteurs d'amylose cardiaque. Parmi ceux-ci, 25 avaient des signes cliniques évidents d'insuffisance cardiaque ; 18 patients sont morts d'insuffisance cardiaque et 14 d'infarctus myocardique dû à l'infiltration amyloïde du cœur.
 - 1949 : DAHLIN rapporte 45 cas d'amylose dont 15 d'amylose primaire :
 - 8 amyloses systémiques ;
 - 3 amyloses associées à un myélome multiple ;
 - 3 amyloses cardiaques pures ;
 - 1 amylose à forme pseudo-tumorale.
 - 1948 : FINDLEY et ADAMS rapportent le cinquante-quatrième cas qui simulait étroitement une péricardite constrictive.
 - 1949 : HULBERT et MEYER arrivent à dénombrer 57 cas.
 - 1950 : D'après COUTERT et REICHERT, moins de 60 cas ont été signalés jusqu'à cette date.
 - 1950 : HIGGINGS et HIGGINGS arrivent à totaliser 71 cas.
 - 1950 : JONES et FRAZIER trouvent sur 600 autopsies de jeunes gens d'une vingtaine d'années : 2,33 % de cas d'amylose primaire systémique. Au cours d'autopsies de sujets de la cinquantaine, ce même pourcentage s'élève à 3,47 %.

Cette affection semble toucher également la population blanche et noire, car les auteurs américains ont rapporté 15 cas d'amylose survenant chez les Noirs, dont 14 au Tennessee.

SEXE

L'étude d'EISEN montrait une proportion égale d'amylose dans les deux sexes.

Pour DAHLIN, il existe une prépondérance masculine (75 % d'hommes pour 25 % de femmes).

Des proportions semblables sont retrouvées par JONES et FRAZIER : 73 % d'hommes et 27 % de femmes.

Les 5 cas rapportés par BENSON et SMITH, en 1956, étaient uniquement féminins.

Dans notre étude, les hommes étaient touchés dans 45 % des cas et les femmes 55 %.

En conclusion : la répartition est à peu près égale dans les deux sexes.

AGE

L'âge moyen est de 57 ans (de 36 à 80) pour WESSLER et FREEDBERG.

Il est de 56 ans (entre 45 et 75) pour DAHERN.

Il est de 40 ans pour HULBERT et MEYER.

Il est de 71 ans (entre 55 et 100 ans) pour JONES et FRAZIER.

L'âge moyen est de 60 ans (entre 24 et 90 ans) pour HIGGINGS et HIGGINGS.

L'âge moyen est de 55 ans pour BENSON et SMITH.

Dans notre étude, l'âge moyen est de 53 ans ; nos patients s'étagaient entre 36 et 75 ans.

Dans notre étude clinique, nous envisagerons successivement :

- les signes cardiaques qui sont au premier plan de la symptomatologie ;
- et les signes qui peuvent s'y associer.

I. — SIGNES EN RAPPORT AVEC UNE ATTEINTE CARDIAQUE

Ils dominent le tableau clinique.

LINDSAY rapporte 45 cas avec 43 comptes rendus d'autopsies valables. Il dénombre :

- 39 atteintes cardiaques anatomiques (90 %) ;
- et 23 atteintes cliniquement décelables (51 %).

EISEN rapporte 48 cas d'amylose primitive : 26 (54 %) comportaient une insuffisance cardiaque clinique.

Pour WESSLER et FREEDBERG, l'insuffisance cardiaque survient dans 77 % des cas.

Pour HULBERT et MEYER, l'amylose donne des atteintes cardiaques dans 90 % des cas avec une traduction clinique dans 50 % des cas.

Pour DAHLIN, il y a une atteinte cardiaque dans 85 % des cas (44 % des cas, atteinte cardiaque : cause de la mort).

JONES et FRAZIER fixent le pourcentage de l'atteinte cardiaque de l'amylose à 46 %.

Ce pourcentage est de 56 % pour HIGGINGS et HIGGINGS.

Nous étudierons tour à tour :

- les signes fonctionnels ;
- les signes d'examen ;
- les données de l'hémodynamique.

A) SIGNES FONCTIONNELS

DYSPNEE

— La dyspnée d'effort était très importante chez notre malade et s'accompagnait de dyspnée de décubitus.

— Notre statistique montre que la dyspnée d'effort survient dans 78 % des cas. Dans 7 % des cas s'y ajoutent une dyspnée de décubitus et des crises paroxystiques.

— Les auteurs s'accordent à penser que la dyspnée d'effort est le signe le plus fréquent. C'est le signe initial dans les 4/5^e des cas (BENSON et SMITH); dans 55 % des cas pour HIGGINGS et HIGGINGS ; dans tous les cas où survient une insuffisance cardiaque pour JONES et FRAZIER.

Cette dyspnée peut revêtir tous les types :

- dyspnée d'effort ;
- dyspnée de décubitus ;
- orthopnée ;
- dyspnée paroxystique ;
- asthme cardiaque (C.K. FRIEDBERG).

Douleurs dites « angineuses » (souvent imprécises dans les observations publiées).

— Notre malade se plaignait de douleurs sous-costales gauches, d'effort irradiant vers la clavicule gauche et de douleurs de décubitus, spontanées, sous-claviculaires gauches, survenant par crises nocturnes de une à trois minutes.

— Dans notre étude, nous avons noté des douleurs appelées « angineuses » dans 36 % des cas.

— Ces douleurs se voient dans 18 % des cas pour WESSLER et FREEDBERG. Mais JONES et FRAZIER ne les retrouvent que dans 1 cas sur 7 ; et en 1956, BENSON et SMITH estiment que « les douleurs angineuses sont peu fréquentes dans l'amylose cardiaque ».

CYANOSE

— Elle était présente chez notre malade.

— Nous l'avons retrouvée dans 13 % des cas.

TOUX

— Elle existait chez notre malade.

— Nous l'avons retrouvée dans 16 % des cas. Dans 3 cas, elle s'accompagnait d'hémoptysies.

PALPITATIONS

— C'est un signe fréquent pour C.K. FRIEDBERG.

B) *SIGNES D'EXAMEN*

Ils sont doubles : cardiaques et périphériques.

LES SIGNES CARDIAQUES

Ils sont cliniques, radiologiques et électriques.

1) LES SIGNES CLINIQUES

Chez notre patiente, il existait un rythme à trois temps (galop pré-systolique de pointe), régulier (80-90). Les bruits du cœur étaient nettement perçus. Il n'y avait pas de souffle.

Dans notre revue, le cœur est sourd dans 28 % des cas, le plus souvent régulier. Dans 20 % des cas, on entend un rythme à trois temps (un galop proto-diastolique pour trois galops pré-systoliques). On signale des souffles pré-systoliques de pointe dans un cas, systolique de pointe dans 3 cas, systolique de base dans 2 cas. On entend une fois un roulement diastolique. Le deuxième bruit est dédoublé à la pointe dans 2 cas. L'embryocardie est mentionnée une fois dans notre série de cas. C.K. FRIEDBERG la signale également.

2) LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Chez notre patiente, le cœur était un peu étalé et battait très peu ; la pointe se trouvait très près de la paroi.

Dans notre revue générale, le cœur est augmenté de volume dans 28 % des cas. Dans 21 % des cas, il bat faiblement.

3) LES SIGNES ÉLECTROCARDIOGRAPHIQUES

Sur le dernier tracé de notre patiente, on notait : un rythme sinusal ; microvoltage ; axe de QRS indéterminable. En V1, V2, complexes QRS « vibrés » ; dans le reste des précordiales, aspect rS croché ou non jusqu'en V5 inclus. Aspect qRS en V6-V7. Ondes T aplaties en standard et dans les unipolaires des membres ; ondes T négatives dans les précordiales gauches.

Notre statistique porte sur 26 tracés valables : le rythme est sinusal dans 92 % des cas (24 cas sur 26).

Les troubles du rythme, particulièrement fréquents pour BENSON et SMITH, sont variés : la fibrillation auriculaire a été notée 2 fois sur 26. JONES et FRAZIER l'ont observée dans 50 % des cas. Elle est particulièrement fréquente chez les vieillards, mais l'amylose n'en est vraisemblablement pas la seule cause. D'autres troubles du rythme peuvent se voir : nous avons relevé 1 cas de tachycardie sinusale, 1 cas d'extra-systolie auriculaire (trouvée 2 fois sur 12 par LINDSAY), 1 cas d'extra-systoles nodales, 1 cas d'extra-systoles ventriculaires, 1 cas de tachy-systolie auriculaire.

Des troubles de conduction ont été rapportés. Nous avons noté 3 blocs incomplets droits (11 %) et FREEDBERG 13,5 %. Nous avons remarqué un cas d'allongement de P.R., alors que WESSLER et FREEDBERG le signalent dans 27 % des cas. Cette proportion se rapproche de celle de WESSLER. Un cas de bloc auriculo-ventriculaire 2/1 et un cas de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième degré avec périodes de Luciani-Wenkeback figurent dans notre série. JOSSELSOON et PRUITT avaient trouvé de leur côté 2 blocs auriculo-ventriculaires sur leurs

15 cas. DAHLIN et EDWARDS, BENSON et SMITH ont observé ces anomalies électrocardiographiques avec une fréquence analogue.

Le microvoltage semble être un stigmate de l'amylose cardiaque. Nous l'avons observé dans 64 % des cas de notre revue générale. Cette proportion se rapproche de celles mentionnées par différents auteurs : 50 % (LINDSAY), 54 % (WESSLER et FREEDBERG), 61 % (FINDLEY et ADAMS). JOSSELSOON et PRUITT, BERNREITER, BENSON et SMITH ont beaucoup insisté sur la fréquence du microvoltage.

Les anomalies du complexe QRS sont soit des déviations axiales, soit des ondes Q considérées comme traduisant un infarctus myocardique.

a) Nous avons relevé dans 15 % des cas une déviation de l'axe de QRS (autant de fois vers la gauche que vers la droite). Cette déviation axiale est mentionnée dans 4 % des cas par WESSLER et FREEDBERG ; LINDSAY estime que la déviation axiale gauche est plus fréquente que la droite. Dans 1 cas sur 26, nous avons relevé une H.V.D. électrique. JOSSELSOON et PRUITT ont observé une H.V.G. électrique sur 15 tracés.

b) 15 % des tracés électrocardiographiques que nous avons regroupés avaient été interprétés comme traduisant un infarctus myocardique de localisation variable (antérieur, antéro-latéral, antéro-septal, latéral gauche). WESSLER et FREEDBERG ont trouvé des ondes Q profondes dans 9 % de leurs tracés. La présence de « cicatrice » d'infarctus est fréquente dans les précordiales pour BERNREITER.

Les troubles de la repolarisation sont signalés très souvent. Ils existent dans 69 % de nos observations ; les ondes T sont aplaties en standard dans 50 % des cas (13 sur 26) ; dans 4 cas, les ondes T ont paru traduire une « ischémie sous-épicaudique » ; dans 1 cas, le décalage inférieur de ST en précordiales a été interprété comme une « lésion sous-endocardique ».

Récapitulons maintenant les anomalies électrocardiographiques qui sont le plus souvent retrouvées.

D'après BERNREITER, il existerait une triade utile pour le diagnostic électrocardiographique de l'amylose cardiaque :

1° Le microvoltage de QRS et de T dans les standards et les unipolaires des membres.

2° Les « cicatrices » d'infarctus myocardique dans les précordiales.

3° L'alternance électrique des ondes P, trouvaille exceptionnelle mais de grande valeur (qui a été également mentionnée par C.K. FRIEDBERG).

Pour JOSSELSOON et PRUITT, au contraire, il n'y a pas de tracé spécifique. L'E.C.G., pour eux, n'a qu'une valeur limitée et on ne peut en tirer d'arguments définitifs. Seuls seraient assez suggestifs : le microvoltage de QRS et de T, les troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, la fibrillation auriculaire.

Au total donc, les aspects électrocardiographiques qui sont le plus souvent observés dans l'amylose cardiaque sont le microvoltage et les troubles de la repolarisation ventriculaire.

On a voulu préciser les rapports entre les lésions anatomiques d'amylose cardiaque et les tracés électrocardiographiques obtenus dans cette affection. JOSSELSOON et PRUITT pensent qu'il n'y a aucun parallélisme entre le degré de l'atteinte anatomique et l'électrocardiogramme, et qu'il est impossible par conséquent de décrire des altérations typiques de ce dernier. Pour REICH, au contraire, les aspects électrocardiographiques traduiraient des troubles myocardiques diffus dus à la diminution de calibre et à l'oblitération des petites artérioles, à la baisse du nombre des fibres musculaires intactes et aux propriétés chimiques de la matière amyloïde elle-même.

LES SIGNES PERIPHERIQUES

1) LES ARTÈRES

Le pouls est le plus souvent bien perçu aux quatre membres, sauf dans les cas de fibrillation auriculaire et dans les troubles du rythme. Il peut parfois être petit, alternant, paradoxal.

2) LA PRESSION ARTÉRIELLE

Chez notre patiente, elle était à 13-8. Dans notre étude, la maxima moyenne était aux environs de 10,5.

Certains auteurs ont trouvé des tensions artérielles plus élevées.

PEARSONS rapporte 1 cas d'hypertension artérielle ayant provoqué une insuffisance cardiaque chez un malade porteur d'une amylose primitive.

Sur 23 cas d'amylose primitive, LINDSAY trouve 4 cas où une hypertension artérielle était associée (amylose rénale ? ou coïncidence ?).

Dans l'étude de HIGGINGS et HIGGINGS, 20 % des patients avaient des chiffres de pression artérielle dépassant 14-8.

Mais pour la majorité des auteurs, la pression artérielle est moyenne ou basse. La maxima oscille entre 10 et 15 (JONES et FRAZIER); elle est aux environs de 8 pour COUTERT et REICHERT. Pour DAHLIN, la T.A. est normale ou basse, dépassant rarement 14-8. De

nombreuses publications ont rapporté des faits semblables : KERWIN (1936), KOLETSKY et STEICHER (1939), BRINFORD (1940), KALFFLEISCH (1940), SOISALO et RITAMA (1944), EISEN (1946), BAHER (1947).

RANDSTRÖM a rendu compte des différentes théories qui ont été invoquées jusqu'à cette date pour expliquer les chiffres bas de pression artérielle.

L'hypotension serait due non à l'amylose des surrénales, mais à l'hyperglobulinémie. En effet, pour FRAHRAEUS, la viscosité serait ainsi augmentée ; dans les vaisseaux de petit calibre, cette viscosité fait aussi monter la pression artérielle. Mais pour cet auteur, des mécanismes régulateurs interviendraient : il se produirait une hypotension dans les gros vaisseaux qui viserait à équilibrer en quelque sorte les méfaits que produirait à la périphérie l'hyperviscosité « hypertensive ».

En 1955, GUNNAR, DILLON, WALLYN et ELISBERG pensent que l'amylose infiltrant les parois des cavités cardiaques entrave la cinétique du cœur et entraîne une hypotension systémique par un mécanisme analogue à celui de la péricardite constrictive.

3) SIGNES DE STASE PÉRIPHÉRIQUE

• *Poumons et plèvres :*

— Chez notre malade, il y avait un épanchement pleural droit, récidivant, ponctionné à plusieurs reprises et des râles sous-crépitanants aux deux bases pulmonaires.

A l'examen radiologique, on ne distingue plus le sinus gauche. Sinus droit comblé. Limite supérieure impossible avec la respiration. Clarté des poumons sus-jacents.

— Dans notre étude, l'épanchement pleural est retrouvé dans 65 % des cas : 6 fois à droite, 3 fois à gauche ; dans 8 cas, il était bilatéral.

Les râles sous-crépitanants aux deux bases pulmonaires ont été entendus dans 31 % des cas.

Les auteurs considèrent l'hydrothorax comme un signe fréquent :

— 30 % des cas pour FINDLAY et ADAMS ;

— 25 % des cas pour HIGGINGS et HIGGINGS.

• *Le gros foie :*

— Dans notre observation, l'hépatomégalie atteignait six travers de doigt au-dessous des fausses côtes et s'accompagnait d'un reflux hépato-jugulaire.

— Dans notre étude, l'hépatomégalie est un signe très fréquent : 6 cas avec splénomégalie.

— Tous les auteurs se sont accordés à souligner l'importance de l'hépatomégalie fréquemment associée à un reflux hépato-jugulaire.

La valeur de ce gros foie est discutée : sa présence est en effet atypique dans l'amylose primaire systémique. Mais il s'agit le plus souvent d'un foie cardiaque. Dans certains cas, ce gros foie est au premier plan de la symptomatologie par son caractère isolé. Cette présence d'un gros foie dans un syndrome clinique peu net a conduit plusieurs auteurs à pratiquer des ponctions-biopsies de cette glande pour aider le diagnostic.

• *Turgescence veineuse :*

Notre patiente avait les jugulaires turgescents. Ce signe est retrouvé dans 34 % des cas de notre statistique.

• *Œdème des membres inférieurs :*

— Chez notre malade, un œdème blanc, dur, prenant mal le godet, infiltrait les membres inférieurs, les lombes, la paroi abdominale ; il atteignait même le membre supérieur droit. Il ne s'accompagnait pas de signe de phlébothrombose des membres inférieurs.

— Dans notre étude, l'œdème est signalé dans 79 % des cas. Tous les types en ont été observés : il peut être discret, cantonné aux régions malléolaires, il peut infiltrer les membres inférieurs dans leur totalité, atteignant même la paroi abdominale. Il n'est parfois localisé qu'à la région sacrée. Cet œdème déclive est souvent un signe de début de l'affection.

— D'après certains auteurs, la fréquence de l'œdème serait un peu moindre que celle de notre statistique : 59 % pour FINDLAY et ADAMS, 50 % pour DAHLIN, 57 % pour JONES et FRAZIER, 55 % pour HIGGINGS et HIGGINGS.

Pour apprécier l'importance de l'œdème à sa juste valeur, il importe de faire la part de l'atteinte cardiaque et celle toujours possible du rein (amylose rénale).

• *Ascite :*

— Notre malade avait probablement une ascite, car la percussion de ses flancs montrait une matité déclive.

— Notre statistique révèle la présence clinique de l'ascite dans 46 % des cas. Mais l'autopsie trouve souvent du liquide dans la cavité abdominale, alors que la symptomatologie clinique ne permettait pas de le prévoir.

— L'ascite survient : dans 28 % des cas pour FINDLAY et ADAMS ; dans 29 % pour HIGGINGS et HIGGINGS.

Enfin :

— La pression veineuse était de 25,5 - 29 - 23 cm d'eau chez notre patiente, elle oscille entre 14 et 32 cm d'eau (20 en moyenne) dans notre étude statistique ; la vitesse circulatoire (bras-langue) était de 19 secondes chez notre malade, et varie entre 20 et 45 secondes (35 en moyenne) dans notre étude statistique.

Au total, lorsqu'un tableau clinique suffisamment net est réalisé (20 % des cas), on peut penser à cinq types d'affections :

- 1) Une affection valvulaire (2 cas de notre étude) : dans le premier, il s'agissait d'un rétrécissement mitral avec séméiologie d'auscultation typique ; dans le deuxième cas, il s'agissait d'une maladie mitrale.
- 2) Un infarctus myocardique ancien ou une insuffisance coronarienne chronique en faveur de laquelle plaident :
 - les douleurs dites « angineuses » ;
 - les troubles de l'E.C.G. : présence d'ondes Q de nécrose ou décalage inférieur de ST dans les précordiales gauches, parfois d'ailleurs sans topographie précise.
- 3) Une insuffisance cardiaque globale, primitive, irréductible, associant :
 - dyspnée ;
 - cyanose ;
 - turgescence veineuse ;
 - hydrothorax ;
 - hépatomégalie ;
 - ascite ;
 - œdème des membres inférieurs ;
 - élévation de la pression veineuse ;
 - ralentissement de la vitesse circulatoire.
- 4) Un cœur pulmonaire chronique (C.K. FRIEDBERG ; observation de SAPPINGTON) avec signes nets d'insuffisance ventriculaire droite.
- 5) On insiste actuellement sur la fréquence avec laquelle l'amylose cardiaque donne des tableaux simulant ceux de la péricardite constrictive, en faveur de laquelle plaident :
 - cyanose ;
 - douleurs précordiales ;
 - cœur sourd à l'auscultation, peu battant et augmenté de volume à la radio, microvolté à l'E.C.G. ;

- hypotension artérielle ;
- pouls petit et parfois paradoxal ;
- turgescence veineuse ;
- hépatomégalie ;
- anasarque : hydrothorax, ascite, œdème des membres inférieurs ;
- élévation de la pression veineuse.

Le premier cas d'amylose cardiaque simulant une péricardite constrictive a été rapporté en 1948 par FINDLEY et ADAMS. Depuis, 5 autres cas semblables ont été publiés : GOLDMAN et GERSTL (1949), COUTERT et REICHERT (1950), FISHER, CAMPBELL, BAKER et VAWTER (1950), HERTZL, WOOD et BURCHELL (1953), GUNNAR, DILLON, WALLYN et ELISBERG (1955). Dans un cas, une ponction du péricarde a été pratiquée. Deux patients ont subi une thoracotomie. Trois cathétérismes ont été effectués. C'est pourquoi nous pouvons aborder maintenant l'hémodynamique de l'amylose cardiaque.

C) LES DONNÉES DE L'HÉMODYNAMIQUE

CATHÉTÉRISME EFFECTUÉ A L'HOPITAL BOUCICAUT LE 18 JUIN 1956

Surface corporelle : 1,40 m ²	Première série d'exams	Deuxième série d'exams
Artère humérale (*)	11,96 vol (97,75 %)	11,82 vol (97,6 %)
Artère pulmonaire (*)	6,82 vol (55,75 %)	6,60 vol (54,5 %)
Capacité en oxygène (*)	12,24 vol	12,11 vol
Différence artério-veineuse (*)	5,14 vol	5,22 vol
Débit cardiaque, en l/mn	4,14 l/mn	4,31 l
Index cardiaque, en l/mn/m ²	2,96 l/mn/m ²	3,08 l/mn/m ²
Fréquence, systoles/minute	92,4	98,8
Ventilation, en litres/minute	8,650 l/mn	9,200 l/mn
O ₂ % en cm ³ %	2,45	2,45
Consommation d'O ₂ en cm ³ /minute	212	225
Consommation d'O ₂ par m ² en cm ³ /mn/m ²	152	161
(*) Résultats exprimés en volume % (cm ³ d'O ₂ pour 100 cm ³).		

P.C.P.M. = Pression capillaire pulmonaire moyenne
P.A.P.M. = Pression artérielle pulmonaire moyenne
P.V.D.M. = Pression ventriculaire droite moyenne
P.A.D.M. = Pression auriculaire droite moyenne

Les chiffres sont exprimés en millimètres de mercure

	P.C.P.M.	P.A.P.M.	P.V.D.M.	P.A.D.M.
1 ^{re} série d'examens :	55,76	73,44		35,36
	58,48	72,08		
2 ^e série d'examens :	46,24			
— Jambes levées ..	44,88			
— Effort : 1 minuts	51,68			
— » 2 minutes	50,32	/ anxiété ++ ne coopère pas		
— » 3 minutes	50,32			
— » 5 minutes	50,32			
— Toux		74,80	74,80	43,52
				(après effort)
		76,16		43,52

Tels sont les résultats du cathétérisme effectué sur la patiente dont nous avons rapporté l'observation.

ASPECT DES COURBES DANS L'AMYLOSE CARDIAQUE

Quand la substance amyloïde infiltre le myocarde, il semble logique de penser que des circonstances physio-pathologiques analogues à celles de la péricardite constrictive se reproduisent. La différence essentielle tient au fait que l'élément constrictif réside maintenant à l'intérieur du myocarde ; il influe ainsi peut-être plus encore sur la force de contraction du ventricule. GOLDMAN et GERSTL ont pratiqué l'épreuve suivante : en injectant par voie intra-veineuse de l'albumine humaine désodée, ils ont provoqué une élévation de la masse sanguine mais pas d'augmentation du débit systolique. Ce qui, selon eux, prouve bien la limitation mécanique du remplissage diastolique et de l'éjection systolique ; cette entrave au libre jeu myocardique rappelle celle de la péricardite constrictive.

L'aspect en « dip-plateau » est retrouvé sur les courbes de pression. On peut l'interpréter comme l'indice d'une lésion engainante touchant les deux ventricules. La pression diastolique de repos du ventricule droit dépasse la moitié de la valeur de la pression systolique dans l'observation de GUNNAR et collaborateurs, ce qui est un des critères de la péricardite constrictive. Dans notre observation, la pres-

sion télédiastolique du ventricule droit est de 30 mm de Hg, la pression systolique est de 75 mm de Hg. Le rapport de Yu est donc très légèrement supérieur au $1/3$. Notre cas est à la limite.

Nous voyons donc que la perte de l'élasticité ventriculaire et la limitation du volume diastolique qui en résulte, peuvent amener des troubles hémodynamiques et cliniques ressemblant à ceux de la péricardite constrictive.

Dans le cas de COUTERT et REICHERT, l'amylose cardiaque avait simulé la péricardite constrictive de si près qu'une thoracotomie avait été pratiquée. Mais la pression veineuse est restée élevée après la péricardectomie. L'autopsie a montré, par contre, que le myocarde était très infiltré. Dans tous les cas d'amylose, la matière amyloïde enserre chaque fibre sur les coupes histologiques. Le myocarde perd donc ses propriétés fondamentales et le syndrome de Pick peut être réalisé.

Ces faits expliquent que la courbe en « dip-plateau » ne soit pas spécifique.

Toute lésion influant sur l'expansion systolique du cœur peut se traduire par des courbes de pression semblables à celles de la péricardite constrictive. Cette lésion peut affecter n'importe quelle tunique :

- amylose myocardique (notre observation et les 5 autres);
- endocardite pariétale fibroblastique (*);
- fibrose myocardique (MAC KUSICK, BALCHUM et collaborateurs);
- péricardite liquidienne (WILSON et collaborateurs, TOURNIAIRE et collaborateurs);
- tumeur intra-ventriculaire droite (LE DAMANY);
- insuffisances ventriculaires droites d'étiologies variées (WILSON et collaborateurs; pour WILSON, le « dip » existe dans 3,5 % des cardiopathies en I.V.D.).

Cette courbe nullement spécifique de la péricardite constrictive traduit en fait une gêne au relâchement et au remplissage des ventricules, ou encore une gêne à la contraction ventriculaire et à l'éjection du sang (BALCHUM et collaborateurs). Ce défaut d'adaptation en diastole peut être lié à un facteur péricardique (liquide, fibrose, calcification), endocardique (fibrose), myocardique (fibrose ou amylose). Bref, ce « dip-plateau » résulte de tout facteur inhibant les qualités essentielles du muscle cardiaque : élasticité et contractilité.

(*) Thèse de R. RULLIÈRE, Paris, 1957.

II. — SIGNES ASSOCIÉS

Nous avons vu que l'atteinte cardiaque prédominait dans l'amylose primitive ; dans certains cas, elle pouvait même résumer toute la symptomatologie. Cependant, d'autres organes peuvent être touchés par la maladie amyloïde et différents tableaux cliniques reflètent la localisation des lésions.

Nous allons rapidement passer en revue les signes extra-cardiaques que l'on peut rencontrer dans l'amylose primitive. Ces signes s'associent le plus souvent aux anomalies cardio-vasculaires ; dans certains cas, ils peuvent prendre le pas sur ces derniers ou rester isolés.

1) LA MACROGLOSSIE

Elle survient :

— dans 42 % des cas pour EISEN ;

— dans 40 % des cas pour HIGGINGS et HIGGINGS.

Dans notre étude, la proportion est de 17 %.

C'est le phénomène caractéristique le plus fréquent après les signes cardio-vasculaires. Pour BENSON et SMITH, « la palpation de la langue et des muscles adjacents est indispensable au cours de toute insuffisance cardiaque inexplicquée ».

Son atteinte peut être longtemps latente ou se marquer par des signes fonctionnels (brûlures en particulier).

Elle débute par des papules, des petits nodules blancs ou roses, parfois hémorragiques, surtout localisés sur les bords mais pouvant envahir la muqueuse de la cavité buccale et pharyngée. Des ulcérations, des pétéchies, des ecchymoses s'ajoutent aux nodules. Puis la langue s'épaissit, soit de façon progressive, soit par poussées, déterminant des signes fonctionnels importants : la dysarthrie survient dans 29 % des cas et la dysphagie dans 23 % des cas pour HIGGINGS et HIGGINGS. Un cas de notre revue générale s'accompagnait de dysphonie et de dysphagie.

La langue peut devenir monstrueuse, faisant saillie dans la bouche ; elle est dure ou molle globalement, mais peut comporter des noyaux durs dans la profondeur. Cette grosse langue pose parfois le problème d'un cancer.

Dans certains cas, on ne remarque qu'une discrète augmentation de volume de la langue qui présente des incisures profondes, et prend un aspect anormalement charnu.

L'amylose primitive s'accompagne rarement d'atrophie linguale. On a rapporté un cas où la macroglossie s'accompagnait d'une atteinte des sous-maxillaires.

2) LE SYNDROME CUTANEO-MUQUEUX

Il s'observe dans :

- 33 % des cas pour HIGGINGS et HIGGINS ;
- 25 % des cas pour GOLTZ ;
- 20 % des cas pour DEGOS ;
- 25 % des cas avec diagnostic histologique par la biopsie pour REICH.

Il s'agit d'amas amyloïdes disposés dans le derme. Il en existe deux types (DEGOS) :

a) TYPE ÉRUPTIF

Papules de petite taille, plates ou hémisphériques, rosées ou cirueuses, lisses, fermes, non prurigineuses, parfois coalescentes, formant des plaques surélevées dures et brillantes.

Les paupières sont le siège fréquent de ces lésions.

b) TYPE INFILTRANT

La peau prend une teinte cirueuse, porcelainée ; sa consistance épaisse, dure évoque la sclérodermie. Des papules jaunâtres parsèment souvent la nappe infiltrée. Ce type de lésion prédomine au visage, au cou et à la paume des mains.

On a signalé également :

- des lésions vésico-bulleuses ;
- des nodules ;
- une hyperpigmentation diffuse ou circonscrite ;
- une teinte rouge, jaunâtre de certaines zones ;
- du prurit (7 % des cas pour HIGGINGS et HIGGINGS) ;
- des lésions unguéales : stries roses (doigts et orteils), sous-unguéales (papillomatose) ;
- des lésions du cuir chevelu.

Insistons sur la fréquence des ecchymoses et du purpura (10 % des cas de notre étude, 15 % pour HIGGINGS et HIGGINGS). Ils seraient dus à l'atteinte amyloïde des vaisseaux. L'amylose de la moelle osseuse expliquerait l'anémie et la leucopénie et donnerait une explication thrombopénique de la tendance au saignement (LINDSAY).

Toutes les muqueuses peuvent être atteintes : nasale, trachéale, laryngée (LINDSAY). Des troubles peuvent en être la conséquence :

- obstruction nasale ou laryngée (LINDSAY);
- épistaxis ;
- troubles de la voix (un cas de notre statistique).

Les muqueuses buccales peuvent être atteintes, surtout les gencives dont on a proposé la biopsie (SELIKOFF et ROBITZEK).

Soulignons donc l'importance de ce syndrome cutanéomuqueux qui a l'avantage :

- d'attirer l'attention rapidement ;
- de permettre la biopsie (25 % des cas diagnostiqués ainsi pour REICH. 1 diagnostic de notre série a été porté grâce à la biopsie des gencives et du cuir chevelu).

3) LES ADENOPATHIES

27 % des cas pour HIGGINGS et HIGGINGS.

Elles sont localisées ou généralisées ; elles peuvent causer par des dépôts amyloïdes (REICH) ; parfois sont réalisées de véritables tumeurs ganglionnaires amyloïdes (LINDSAY).

4) LES SIGNES DIGESTIFS

Le tractus gastro-intestinal est atteint dans 60 % des cas pour REICH, par des infiltrations muqueuses.

Une symptomatologie variée peut en résulter :

- Douleurs abdominales : 12 % des cas pour HIGGINGS et HIGGINGS. Elles amènent parfois jusqu'à la laparotomie. 2 cas de notre statistique.
- Ulcères gastriques : 1 cas de notre revue générale avec à l'examen anatomique une infiltration amyloïde massive au fond de l'ulcération gastrique. LINDSAY a signalé 3 cas d'ulcus gastriques.

- Deux cas de DAHLIN ont été étiquetés cancers gastriques.
- Pyrosis post-prandial.
- Anorexie et météorisme abdominal.
- Hématémèses : 4 % des cas pour HIGGINGS et HIGGINGS. Notre patiente a eu une hématurie, mais on peut discuter la part prise par le traitement anticoagulant auquel elle a été soumise.

On a signalé également :

- de la diarrhée ;
- de la constipation ;
- une occlusion (LINDSAY) ;
- des troubles rectaux.

FINDLAY et ADAMS rapportent 1 cas d'association d'amylose primitive et de stéatorrhée et signalent une atteinte amyloïde du grêle cause de sprue.

Récemment M. HILLEMANT a cité à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (*) des cas d'amylose primitive à localisations digestives multiples (estomac-côlon) décelées par la radio.

- L'atteinte hépatique : elle peut être minime ou marquée ; elle est rarement responsable de la survenue d'un ictère (dans 1 cas de DAHLIN, le diagnostic porté était celui d'ictère par rétention). Chez le malade de HIGGINGS et HIGGINGS l'hépatomégalie résumait la maladie et c'est la ponction-biopsie d'un foie énorme sans étiologie décelable qui a révélé chez un étudiant de vingt ans une amylose primitive à localisation hépatique.

CAROLI et ANDRÉ ont fait une mise au point sur l'amylose hépatique primitive. Ils ont signalé la possibilité de formes hépatiques pures, hépato-splénomégaliqes, cardio-hépatiques, hépato-rénales, ascitiques, ictériques ou pseudo-cirrhotiques.

5) APPAREIL RESPIRATOIRE

Nous avons vu que les muqueuses buccales et nasales, le larynx et la trachée peuvent être atteints. On a décrit des épistaxis et des

(*) Séance du 21 mars 1958.

obstructions laryngées. Les infiltrations vasculaires pulmonaires (42 % pour REICH) contribuent, nous l'avons vu aussi, à donner un cœur pulmonaire chronique.

6) L'ATTEINTE SPLENIQUE

Elle est beaucoup moins fréquente cliniquement que dans l'amylose secondaire.

7) L'ATTEINTE RENALE

C'est essentiellement une albuminurie ; cette atteinte est détaillée à l'étude biologique.

HIGGINGS et HIGGINGS ont noté des hématuries dans 7 % des cas et en ont rapporté 1 cas supplémentaire en 1950. Pour LINDSAY, ces hématuries seraient provoquées par l'atteinte des petits vaisseaux sanguins du tractus génito-urinaire. Notre patiente avait eu également une hématurie mais on peut discuter le rôle déclenchant de la phényl-indane-dione.

8) L'ATTEINTE MUSCULAIRE

Elle est souvent marquée. Elle donne une diminution nette de la force musculaire dans 50 % des cas pour HIGGINGS et HIGGINGS, 42 % des cas pour EISEN, 41 % des cas pour DAHLIN.

Des syndromes pseudo-myotoniques peuvent être parfois réalisés. A la face, une atteinte de la peau, des tissus sous-cutanés et des muscles peut provoquer une rigidité faciale.

JONES et FRAZIER ont signalé une atteinte nodulaire des tendons.

9) LES ATTEINTES OSTEO-ARTICULAIRES

Des arthrites sont simulées par des atteintes osseuses, articulaires, tendineuses, donnant une diminution de la motilité.

On a rapporté des cas de fractures pathologiques : l'observation de KOLETSKY et STEICHER, en 1939, s'intitulait : « Primary systemic amyloidosis. Involvement of cardiac valves, joints and bones with pathologic fractures of the femur ». LINDSAY, ainsi que JONES et FRAZIER, ont signalé des effondrements ou des pincements des corps vertébraux par infiltrations amyloïdes.

JONES et FRAZIER ont observé des raideurs, des gonflements, la présence de masses péri-articulaires et une mobilisation douloureuse des articulations.

10) L'ATTEINTE DES NERFS PERIPHERIQUES

Elle a été décrite par DE NAVESQUEZ et TREBLE, GOTZE et KRUCKE (*), KERHOHAN et WOLTMAN (1942).

FINDLEY et ADAMS ont signalé en 1948 un cas d'amylose primitive s'accompagnant d'une hyperesthésie cutanée extrême (le patient portait un long sous-vêtement pour éviter la friction de ses habits), de paresthésies et de douleurs lancinantes dans les membres inférieurs. L'examen anatomique révéla de gros dépôts dans les troncs nerveux et le tissu conjonctif péri-neural.

HIGGINGS et HIGGINGS ont observé des douleurs des extrémités dans 24 % des cas.

JONES et FRAZIER ont rapporté des observations comportant non seulement la survenue d'engourdissements, de paresthésies, d'hyperesthésie mais encore l'atteinte des nerfs autonomes (altération pupillaire, dysurie).

L'atteinte nerveuse au cours de l'amylose primitive a également été signalée par : STRICH et WADE (1953), DAHLIN (1 cas avec paresthésies).

Dans notre revue, 2 cas sur 26 s'accompagnaient d'hyperesthésie cutanée.

11) L'ETAT GENERAL

Il est atteint de façon variable.

HIGGINGS et HIGGINGS notent dans leur statistique l'existence de fièvre dans 5 % des cas ; 40 % de leurs patients avaient une perte de poids importante. L'amaigrissement survenait dans 31 % des cas d'après la statistique d'EISEN.

12) Signalons une association rare : celle d'une AMYLOSE PRIMITIVE ET D'UN INFANTILISME (*Thèse de DAMBLON*).

(*) *Arc. f. Psychiatry*, 1941, 114, 183.

13) Enfin l'association la plus remarquable par sa fréquence et par les problèmes pathogéniques qu'elle pose est celle de l'AMYLOSE PRIMITIVE AVEC LE MYÉLOME MULTIPLE.

— En 1843 : VIRCHOW décrit la substance amyloïde.

— En 1848 : BENCE-JONES trouve un produit particulier dans l'urine d'un patient atteint de « Mollities ossium ».

— En 1872 : ADAMS et DOWSE décrivaient l'autopsie d'un patient dont les os étaient parsemés de petites cavités irrégulières, dont le foie et les reins avaient des zones de transformation lardacée, et dans la moelle duquel on trouvait une substance rosâtre semblable à du mastic.

Depuis cette date, on a beaucoup insisté sur l'association entre amylose et myélome multiple.

Des masses pseudo-tumorales, intra et extra-osseuses ont été décrites au cours du myélome. La ressemblance entre l'amylose primitive et celle qui s'associe au myélome multiple est frappante (ATKINSON) par l'âge de survenue et les organes atteints.

En 1949, 43 cas d'amylose primitive associée au myélome multiple ont été rapportés par DAHLIN. En règle, pour cet auteur, l'amylose primitive survient dans 5 à 10 % des myélomes. L'étude des 26 derniers cas de myélomes autopsiés à la Mayo Clinic n'a pas révélé d'autres cas d'association semblable. Ce pourcentage d'environ 10 % des cas (3 cas sur 45) est le plus fort de la littérature.

Au cours de cette association, les signes du myélome peuvent être masqués par l'amylose. Ce fait a été noté dans 2 des 3 cas rapportés par DAHLIN. On a porté le diagnostic de myélome qu'à l'examen histologique des coupes de moelle osseuse prélevées à l'autopsie.

Dans ces 3 cas la répartition des dépôts de matière amyloïde est semblable à celle de l'amylose primitive systémique (atteinte cardiaque, mésodermique, macroglossie, lésions cutanées). L'injection intra-veineuse de rouge congo est inutile car une injection sous-cutanée de ce produit au voisinage des lésions montre la coloration sélective de la matière amyloïde.

Pour PRUITT, DAUGHERTY et EDWARDS (1953), 20 % des myélomes ont une amylose associée. Nous avons retrouvé cette association 2 fois sur 26 cas.

(*) *Tr. Path. Soc.*, London, 1872, 23, 186.

C - Etude biologique

Dans notre revue générale, nous avons pu relever 26 observations qui comportaient des données biologiques valables.

Une anémie a été trouvée dans 4 cas (15 %), hypochrome 3 fois, normochrome 1 fois. La vitesse de sédimentation globulaire est légèrement accélérée : 16 mm à la première heure en moyenne (entre 2 et 30 mm). Il existe une discrète atteinte de la crase sanguine. Le chiffre moyen des plaquettes est de 170.000 ; celui de la fibrine est de 1,3 g. Le temps de Quick a été trouvé allongé une fois jusqu'à vingt-cinq secondes. Pour expliquer les troubles de la crase sanguine, on a invoqué le rôle d'une altération des parois des vaisseaux associée à une élévation de la pression veineuse. La fibrinémie n'est jamais assez basse pour rendre compte de ces phénomènes. Pour FINDLEY et ADAMS, l'hypocalcémie pourrait jouer.

Les protides sont normaux ou bas : 55 g en moyenne (entre 28 et 78). Le rapport A/G :

$$\frac{\text{entre 10 et 47, moy. : 29}}{\text{entre 14 et 37, moy. : 21}} = \text{en moyenne 1,3}$$

L'urée oscille entre 0,20 et 1,15 g, 0,51 en moyenne. L'albuminurie est un signe fréquent : 15 cas sur 26, soit 57 %.

Le taux du cholestérol varie entre 1,34 et 2 g (moyenne : 1,66).

Le fond d'œil était normal dans tous les cas.

En somme, les signes biologiques les moins inconstants, qui offrent le plus d'intérêt pour le diagnostic de l'amylose primitive, sont :

- l'anémie hypochrome, signe fréquent pour EISEN ;
- l'accélération modérée de la V.S. (EISEN) qui serait parallèle à l'hyperglobulinémie (RANSTRÖM) ;
- les modifications des protides : les protides totaux sont normaux ou légèrement abaissés avec parfois inversion du rapport A/G (EISEN, BENSON et SMITH).

Dans la revue générale de JONES et FRAZIER, le taux des protides oscille entre 54 et 65, avec un rapport A/G qui est en moyenne de 30/24. Tout récemment, on a insisté sur l'intérêt de l'électrophorèse

dans les amyloses comportant une atteinte rénale. MOLINA, MIGUÈRES et AKOUN ont signalé dans ces cas une élévation des β -globulines et surtout des α_2 . Ce test n'a pas de valeur absolue. Il n'est que le témoin d'un syndrome néphrotique amyloïde qui est loin d'être constant, du moins dans l'amylose primitive.

Parmi les signes rénaux, en effet, l'albuminurie est une manifestation relativement souvent rencontrée au cours de l'amylose primitive (46 % des cas pour JONES et FRAZIER ; 50 % des cas pour BENSON et SMITH). Ce qui différencie l'amylose primitive de l'amylose secondaire, c'est que dans le premier cas l'atteinte rénale est minime bien qu'histologiquement présente (LINDSAY). L'amylose rénale donnerait le même tableau quand elle existe, aussi bien dans la forme primitive que dans la forme secondaire de l'amylose pour PRUITT, DAUGHERTY et EDWARDS.

Insistons sur deux associations intéressantes qui peuvent venir modifier le bilan biologique au cours de l'amylose primitive :

- L'hypercholestérolémie familiale.
- Le myélome multiple.

1° Dans le cas rapporté en 1950 par ATLAS, GABERMAN et STERN, l'amylose primitive s'associait à une hyperlipémie et à une hypercholestérolémie. Le sérum était lactescent.

— Les dosages successifs du cholestérol montraient les chiffres suivants :

Total	Estérifié
7,32	5,28
7,23	5,82
6,78	4,90
9,46	

- Lipides totaux : 26,6 g et 25 g.
- Urée : 0,20.
- Protides : entre 36 g et 48 g.

A	entre 21 et 24
G	entre 12 et 27

L'étude des lipides de la famille révélait une tendance à l'hypercholestérolémie chez les trois fils (3,46 g, 3,43 g et 3,64 g). Le diagnostic posé a été celui d'hypercholestérolémie familiale.

Un cas semblable a été rapporté par RACHMILEVITZ.

2° Nous avons relevé 2 cas où l'amylose primitive s'associait au myélome multiple. Dans les 2 cas, aux signes biologiques de l'amylose primitive s'ajoutaient les résultats suivants :

- Une accélération de la V.S. : entre 48 et 140 mm à la première heure.
- Le taux des protides était :
 - dans le premier cas : 91 g. A/G = 2,5/6,6 ;
 - dans le deuxième cas : 58 g. A/G = 4,2/1,6.
- L'examen des urines révélait dans les 2 cas une albuminurie et une albumosurie de Bence-Jones.
- Le taux de l'urée oscillait entre 0,45 et 0,70.
- La ponction sternale mettait en évidence l'existence de nombreux plasmocytes.
- Les radiographies du squelette montraient des lacunes multiples, une ostéoporose généralisée. Dans 1 cas, les clichés révélaient de nombreuses fractures de côtes et des tassements des corps vertébraux (D5, D8, L1).
- Enfin, chez l'un de ces deux patients, une biopsie gingivale a été pratiquée. L'examen histologique montra une infiltration amyloïde de la muqueuse et un grand nombre de plasmocytes dans le fragment osseux adjacent.

En plus de ces résultats de laboratoire, nous devons mentionner deux examens importants, mais d'intérêt inégal dans l'amylose primitive ; ce sont :

1° L'épreuve au rouge Congo qui est rarement positive dans l'amylose primitive.

2° La ponction-biopsie, seul élément solide du diagnostic.

1) LE TEST AU ROUGE CONGO

La réponse au test au rouge Congo constitue un problème intéressant.

1) TECHNIQUE

Ce test repose sur les constatations de BENNHOLD, qui remarqua qu'après avoir injecté par voie intra-veineuse une quantité connue de rouge Congo chez les sujets atteints d'amylose, le colorant disparaissait plus vite que normalement.

La technique a été revue par STEMMERMANN et AUERBACH.

Alors que le test au rouge Congo oblige à une mesure du colorant restant, PAUNZ a proposé une technique qui permet de constater ou non la disparition complète du colorant, ce qui rend plus facile la détermination de la positivité du test. Il a recherché la quantité minimale de rouge Congo totalement fixée en une heure chez un sujet atteint d'amylose et fixe la dose utilisée en clinique à 0,08 g par kilo de poids.

LABBÉ, BOULIN et JUSTIN-BESANÇON ont introduit la technique en France et l'ont fixée de façon très précise : on injecte par voie intraveineuse 0,08 g de rouge Congo en solution stérile à 1 %, par kilo de poids ; on prélève 3 ou 4 cm³ de sang sur oxalate trente, soixante et quatre-vingt-dix minutes après l'injection et on apprécie la coloration du plasma.

2) INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Pour Marcel LABBÉ, trois erreurs sont possibles :

- 1° L'hémolyse partielle colore le sérum et rend l'appréciation difficile.
- 2° Le syndrome néphrotique entraîne la fuite du colorant dans les urines. On peut alors penser qu'il s'agit d'une rétention puisque le colorant arrive à disparaître rapidement du sang. Il faut donc vérifier les urines.
- 3° Fixation par le système réticulo-endothélial.

Donc :

— Le test est positif si 80 % ou 100 % du produit disparaissent du sang après vérification des urines.

— Les tests positifs sont rarement faux si l'on observe ces précautions (DAHLIN, PRUITT, DAUGHERTY et EDWARDS).

— Par contre, les tests négatifs n'ont pas de valeur absolue.

3) AMYLOSE PRIMITIVE ET ROUGE CONGO

— Le rouge Congo est le plus souvent positif dans l'amylose secondaire : dans une étude portant sur 105 cas, PRUITT et collaborateurs trouvent que le rouge Congo est positif chez 76 % des patients atteints d'amylose secondaire.

— Il est rarement positif dans l'amylose primitive (DAHLIN, EISEN, HULBERT et MEYER, PRUITT et collaborateurs). Dans notre revue générale, le test au rouge Congo a été effectué trois fois ; il a été

négatif les trois fois. On pense d'ailleurs peu souvent à le pratiquer ; en effet, lorsqu'on est en présence d'une insuffisance cardiaque irréductible, le test au rouge Congo n'apparaît pas comme un examen primordial. BENSON et SMITH estiment que la quantité de matière amyloïde déposée au cours de l'amylose primitive n'est pas suffisante pour amener une positivité du test. D'après ces auteurs, l'amylose primitive semble avoir moins d'affinité pour le rouge Congo que l'amylose secondaire. LINDSAY a étudié 10 cas d'amylose primitive où l'on avait pratiqué l'épreuve au rouge Congo. Il a obtenu 5 résultats positifs et 5 résultats négatifs. Selon lui, il n'y a pas de rapport entre la quantité totale de matière amyloïde trouvée à l'autopsie et l'intensité de la réponse au test. Pour REICH enfin, le rouge Congo est positif dans moins de 50 % des cas d'amylose primitive ; la rapidité de la disparition du colorant serait due à l'absorption par la substance amyloïde et à la filtration accrue à travers l'endothélium capillaire atteint. (BENNHOLD propose également cette interprétation.)

2) LA PONCTION-BIOPSIE

La ponction-biopsie d'une lésion superficielle, quand elle est possible, donne les meilleurs renseignements (EISEN et LINDSAY). BURCHELL insiste sur l'importance de la ponction-biopsie du foie en cas d'hépatomégalie. La valeur de cette dernière est discutée par PRUITT, DAUGHERTY et EDWARDS qui estiment qu'elle n'a d'intérêt que si l'amylose primitive évolue comme une maladie purement hépatique. Dans le cas de M. CONTE et collaborateurs, c'est la ponction-biopsie du foie qui a permis le diagnostic.

Il faut d'ailleurs savoir interpréter la présence du gros foie : il peut s'agir d'un foie cardiaque isolé ou associé à l'amylose primitive. Par conséquent, il faut s'entourer de précautions avant de faire la ponction-biopsie et un traitement tonicardiaque préalable semble indispensable.

Enfin, pour terminer, signalons que récemment BURCHELL (1954) a proposé de s'aider de l'iode radio-actif.

Comme la matière amyloïde a une certaine affinité pour l'iode, HANSON et MAC CONAHEY (travaux non publiés cités par BURCHELL) proposent une dose traçante d'I 131. Ces auteurs rapportent 1 cas où cette exploration s'est révélée positive. Dans 2 cas sur 4, ils obtinrent une fixation extra-thyroïdienne élevée et dans l'un de ceux-ci, ils décelèrent une concentration élevée en iode dans le foie et la rate.

D - Le diagnostic

Il est difficile de porter le diagnostic d'amylose primitive systématisée.

- Dans notre observation, le diagnostic porté avait été celui de péricardite constrictive.
- Dans notre étude statistique, sur 26 cas :
 - 9 ont été étiquetés insuffisance cardiaque rebelle d'origine inconnue (34 %);
 - 6 ont été étiquetés péricardite (23 %) : un patient a été ponctionné ; 3 ont été cathétérisés ; 2 ont été opérés sans résultat ;
 - 2 affections valvulaires ont été diagnostiquées : 1 R.M. et 1 maladie mitrale ; l'autopsie a montré les dépôts amyloïdes sur les appareils valvulaires ;
 - 2 diagnostics d'infarctus du myocarde ont été posés ;
 - 1 patient a été considéré comme myxœdémateux (sa peau était très épaisse) ;
 - 2 patients avaient été traités comme des digestifs : le premier était considéré comme ulcéreux ; l'autopsie a révélé un véritable ulcère gastrique avec de la matière amyloïde dans le fond du cratère de l'ulcération ; le deuxième souffrait de douleurs abdominales pseudo-chirurgicales qui ont conduit à l'intervention (laparotomie blanche). Il s'agissait en fait d'une amylose digestive.

Le diagnostic exact n'a été posé que dans 3 cas (11 %) :

- 2 fois après P.B. du foie ;
- 1 fois après biopsie gingivale et biopsie du cuir chevelu.

Tous les auteurs soulignent la fréquence des cas où l'on n'arrive pas à poser le diagnostic.

- Les 45 cas de LINDSAY comprenaient 12 diagnostics *ante mortem* exacts (26 %) par biopsies.
- Parmi les 71 cas de HIGGINGS et HIGGINGS, 14 diagnostics *ante mortem* exacts (19 %) avaient été posés. Les 6 cas personnels rapportés par les auteurs avaient été tous les 6 des diagnostics nécropsiques (4 macroscopiques et 2 histologiques).
- La revue générale d'ATLAS, GABERMAN et STERN comprenait 55 cas dont 48 autopsiés ; 8 diagnostics corrects *ante mortem* avaient été posés (16 %).

Au total, ce diagnostic est très difficile à poser avec certitude. HARTNEY, BIEDERMAN, BLUMBERG et LEEDHAM ont été jusqu'à écrire en 1948, sans ironie, que l'on devait évoquer l'amylose primitive lorsque « le cas est obscur, les signes fonctionnels complexes et les signes physiques bizarres ».

Sans suivre aveuglément cette ligne de conduite pessimiste et quelque peu décevante, on peut insister sur les points suivants qui peuvent servir de repères :

En présence d'une insuffisance cardiaque globale, primitive et irréductible, on peut évoquer le diagnostic d'amylose primitive, que le tableau réalisé soit :

- une insuffisance cardiaque globale ;
- une insuffisance coronarienne aiguë ou chronique ;
- une affection valvulaire ;
- un cœur pulmonaire chronique ;
- une péricardite constrictive, clinique, électrique, radiologique et hémodynamique.

1° Il faut s'appuyer sur la clinique et rechercher :

- une grosse langue ;
- des signes cutanés ;
- parfois l'association de signes valvulaires à un syndrome de péricardite.

Dans le cas de GUNNAR et collaborateurs, la présence d'un R.M. à l'auscultation aurait pu être expliqué plus facilement par l'amylose que par la péricardite constrictive, d'autant que l'on sait que l'amylose peut donner des dépôts sur les appareils valvulaires.

2° On peut demander au laboratoire certains renseignements :

- une anémie hypochrome ;
- une accélération modérée de la V.S. ;
- un taux bas de protides avec élévation légère des globulines et anomalies de l'électrophorèse ;
- l'épreuve au rouge Congo est très rarement positive.

3° Clinique et laboratoire recherchent la présence d'un myélome multiple.

4° L'élément clé est la *biopsie* (langue, gencives, muscles, foie, muqueuse nasale, oreilles, peau, ganglions lymphatiques).

Dans la séance du 21 mars 1958 de la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, M. HILLEMAND a insisté sur le secours qu'apportent les biopsies musculaires pour le diagnostic de l'amylose primitive. Au cours de la même séance, M. CONTE, J.J. WELTI, J. RISTELHUEBER, Mme CONTE-MARTI et C. JULIEN ont rapporté un cas d'amylose primitive à forme hépato-cardio-rénale dont le diagnostic n'a pu être affirmé que par la ponction-biopsie du foie.

A l'autopsie, le diagnostic peut être délicat.

Il faut connaître la possibilité d'une amylose en cas d'insuffisance cardiaque inexpliquée et appliquer le test à l'iode même s'il n'en existe aucune indication impérieuse.

La présence de tissu résistant, d'une région dure et sèche à la coupe, d'un aspect terne, cirieux du myocarde, d'une consistance anormalement ferme du cœur peuvent suggérer le diagnostic.

Nous avons vu que l'on avait attiré récemment l'attention sur les « granulations » endocardiques et sous-endocardiques dans les cavités auriculaires.

E - Evolution

— Chez notre patiente, la mort est survenue vingt-trois mois après l'apparition des premiers signes (précordialgies).

— Dans notre revue générale portant sur 26 cas, la durée de l'affection variait entre cinq mois et cinq ans ; en moyenne, vingt-cinq mois.

— La durée de l'évolution varie suivante les auteurs :

— quatre mois (KOLLER);

— quatorze ans (KOLETSKY et STEICHER);

— seize ans (GOLDEN);

— trente-deux mois (EISEN);

— entre quatre mois et quatre ans (DAHLIN);

— entre quatorze mois et cinq ans (BENSON et SMITH).

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE DE L'AMYLOSE EN GÉNÉRAL ET DE L'AMYLOSE PRIMITIVE EN PARTICULIER

D'après ce que nous venons de voir, l'amylose cardiaque est une affection relativement peu fréquente, de symptomatologie déroutante et de diagnostic très difficile.

Ce genre d'affection excite la verve de BURCHELL : « Les cardiopathies rares, écrit-il, peuvent être oubliées sans dommage. Le clinicien devrait s'attacher à bien connaître les signes rares des maladies fréquentes et non pas s'appliquer à rechercher les manifestations habituelles des maladies rares. Toutefois, reconnaît-il, les raretés apportent un peu de piquant dans la vie du spécialiste qui ne peut les méconnaître sans déchoir. » Mais BURCHELL poursuit en montrant la vanité des efforts dans l'amylose où toutes les explorations, même les plus fines, n'arrivent pas à faire progresser la question sur le plan théorique, la maladie restant inéluctablement mortelle malgré les diagnostics les plus brillants. Et, très résigné, il semble conclure à la vanité de certaines recherches, dangereuses pour le patient et très coûteuses pour la société : « Je préfère un vivant qui me pose un problème à un mort qui m'apporte une certitude », affirme-t-il.

A l'opposé de BURCHELL se placent PRUITT, DAUGHERTY et EDWARDS qui réclament un effort de recherche poussé pour arriver à progresser dans la voie de notre connaissance de l'amylose. « Mettre tous les cas de défaillance cardiaque sous l'étiquette de maladie artérielle, estiment ces auteurs, c'est admettre l'impuissance de nos moyens de diagnostic et faire une médecine paresseuse et inefficace. »

L'étude de la question sur le plan théorique, en effet, doit nous permettre de mieux connaître cette affection mystérieuse. Mais malgré les progrès réalisés, force nous est d'avouer que beaucoup de points restent encore obscurs.

Nous envisagerons successivement :

- 1° La nature de la substance amyloïde.
- 2° L'histogénèse des lésions amyloïdes.
- 3° Les théories pathogéniques proposées à partir de faits cliniques et expérimentaux.

Pour aborder enfin les tentatives thérapeutiques.

A - Nature de la substance amyloïde

La matière amyloïde est une substance étrangère qui est produite et déposée dans divers tissus du corps. Cette substance se compose de deux fractions protéiques et d'une fraction polysaccharidique.

Elle peut se déposer comme résultat d'une combinaison existant entre un composant fixe de la paroi vasculaire et certaines fractions des globulines du sérum. La matière amyloïde peut également représenter les dépôts tissulaires de l'excès de globuline dans les tissus.

a) PROBLÈMES POSÉS PAR LA COLORATION DE LA MATIÈRE AMYLOÏDE

La différence de comportement de la substance amyloïde en présence des colorants tendrait à suggérer la variabilité de sa composition chimique. Ces différences tiendraient au degré de vieillissement des molécules amyloïdes qui se transformeraient l'une en l'autre par maturation ; LÉOPOLD, sur des greffes de substance amyloïde, a pu suivre cette maturation à l'aide de réactions colorées.

On a voulu mettre dans le groupe de l'amylose, toutes les substances non fibrillaires qui se colorent avec le rouge Congo, l'iode, le méthyle violet, ce qui ne prouve pas la similitude de ces substances. Leur seul caractère chimique commun est qu'il s'agit de protéines extra-cellulaires avec groupements aldéhydes libres qui se colorent avec l'acide iodique, le rouge Congo, les sels d'argent et la leuco-fuscine.

En expliquant le mécanisme de la coloration « acide périodique-leuco-fuscine », HOTCHKISS a montré que les aldéhydes libres résultaient de l'action de l'acide périodique sur les liaisons glycol 1 = 2. Ainsi, les groupes aldéhydes déjà présents ou formés par l'action de

l'acide périodique sur la matière amyloïde et les tissus variés, réagissent avec la leuco-fuscine et la coloration apparaît.

b) PROBLÈME DE L'ACIDE CHONDROÏTINE-SULFURIQUE

A la suite des travaux d'ODDI et de KRAVKOW, on avait cru que la matière amyloïde contenait de l'acide chondroïtine-sulfurique. Cet acide existe dans les tissus amyloïdes et dans le sang des malades alors qu'il n'existe pas dans les tissus normaux. Récemment, HAAS et ses collaborateurs ont employé des solutions tampons à un pH donné, pour l'extraction de la substance amyloïde des organes atteints par la maladie. Ils ont isolé un polysaccharide dont le taux ne dépassait pas 1,5 % du poids total de la matière amyloïde. Ce polysaccharide était semblable par ses propriétés et le résultat de son analyse chimique à l'acide chondroïtine-sulfurique.

Cependant, HANSEN a montré que la matière amyloïde était de nature protidique et qu'elle ne contenait pas d'acide chondroïtine-sulfurique. Pour SCHMIEDEBERG, il ne s'agit pas d'un protide dégradé mais d'une grosse molécule apparentée aux globulines. Sous le nom d'hyaloïdine, il désigne les dérivés hydro-carbonés caractérisés par leurs propriétés réductrices, qu'il a pu isoler de nombreuses substances protidiques, en particulier des globulines sanguines. Dans certains cas, l'hyaloïdine se sépare de son noyau protidique et, fixant deux molécules d'acide sulfurique, peut se transformer en acide chondroïtine-sulfurique. C'est ce qui se passe normalement dans la formation du collagène. Il y aurait dans les dépôts amyloïdes jeunes, coexistence de molécules protidiques et d'acide chondroïtine-sulfurique, libéré en excès. A un stade ultérieur, l'hyaloïdine resterait incorporée aux globulines, mais subirait une transformation par élimination de deux groupes d'hexoses. Ainsi s'expliquerait la diversité des réponses de la substance amyloïde aux colorants.

Trois hypothèses schématisent le rôle possible de l'acide chondroïtine-sulfurique :

— Pour EHRSTROM, l'acide chondroïtine-sulfurique contenu dans l'héparine libérée au sein du système réticulo-endothélial, en particulier au cours des chocs, pourrait déclencher la formation du processus d'amylose en modifiant les protides du sérum.

— L'acide chondroïtine-sulfurique peut n'être qu'un produit secondaire, né de la transformation des globulines du sérum et entraîné par la matière amyloïde en voie de formation.

— SCHMIEDEBERG admet l'existence d'un véritable cercle vicieux, l'acide chondroïtine-sulfurique étant libéré par la dégradation des globulines et favorisant à nouveau la précipitation de celles-ci.

B - Histogénèse des lésions amyloïdes

De nombreuses théories ont été proposées pour rendre compte du lieu de dépôt initial de la substance amyloïde. Elles peuvent être divisées en trois catégories :

- a) théorie cellulaire ;
- b) théorie vasculaire ;
- c) théorie du tissu conjonctif, du tissu interstitiel, du réticulum.

a) LA THÉORIE CELLULAIRE

Pour BENEKE et BÖNNING (1908), la matière amyloïde se dépose tout d'abord sur les cellules musculaires.

Pour PETERS, la matière amyloïde apparaît primitivement à l'intérieur des cellules du tissu adipeux.

b) LA THÉORIE VASCULAIRE

Pour GOLDEN, l'amylose inter-cellulaire provient des dépôts artériels et artériolaires.

LARSEN pense que les dépôts sont péri-capillaires et s'étendent au tissu interstitiel. L'amylose péri-cellulaire prend pour lui naissance dans les vaisseaux sanguins et il se demande s'il n'existe pas un trouble de la perméabilité de l'endothélium veineux.

Cette continuité a été retrouvée par LINDSAY.

c) LA THÉORIE DU TISSU CONJONCTIF, DU TISSU INTERSTITIEL ET DU RÉTICULUM

C'est celle que nous étudierons surtout.

WARREN, remarquant que la matière amyloïde est souvent déposée loin des vaisseaux sanguins, estime que la maladie est due à un dysfonctionnement du tissu conjonctif des structures musculaires du corps, atteignant les muscles striés, lisses et le muscle cardiaque.

Pour MALLORY, l'amylose provient d'un trouble de l'activité fibroblastique. En 1922, KUCZINSKY insiste sur le rôle du système R.E. En 1927, SMETANA montre que l'amylose expérimentale est retardée si l'on bloque le S.R.E.

En 1946, LINDSAY, en combinant le rouge Congo et la coloration à l'argent du réticulum, montre que la substance amyloïde remplace le réticulum péri-cellulaire et que lorsque le réticulum persistait, le dépôt amyloïde était situé entre la membrane cellulaire et l'anneau amyloïde péri-cellulaire. Cependant, dans les masses de substance amyloïde localisées, on ne peut trouver ni origine cellulaire, ni origine vasculaire.

En 1950, dans une étude approfondie, JONES et FRAZIER concluent que la matière amyloïde se dépose en s'associant étroitement au réticulum. Pour ces auteurs, en effet, il existe dans le cœur une association constante entre les dépôts d'amylose primitive ou atypique et le réticulum altéré ou non. « C'est, disent-ils, le fait le plus frappant de l'histogénèse de cette affection. » Certaines variations existent dans cette association, mais elles ne dépendent que de la vitesse de la formation de la substance amyloïde.

Le réticulum peut être entouré de dépôts amyloïdes ou même être altéré en premier. Il devient épais, irrégulier, puis disparaît. L'amylose, associée aux restes du réticulum, semble pénétrer dans le cytoplasme des cellules myocardiques comme le faisaient les fibres disparues du réticulum. Comme le réticulum est très répandu dans l'organisme, il peut difficilement expliquer à lui seul les localisations spécifiques de la maladie amyloïde qui touche tel organe et non tel autre. Mais le rôle de ce réticulum n'en reste pas moins important.

Le réticulum est, rappelons-le, un réseau fibrillaire argentaffine qui occupe l'espace inter-cellulaire et entoure les muscles, les tissus épithéliaux et les capillaires. Il est plus fin que le collagène et se colore en brun par les colorants argentiques. Il existe une association morphologique intime entre réticulum et endothélium vasculaire mais, dans le cas de JONES et FRAZIER, la matière amyloïde était plus en contact avec le réticulum qu'avec les capillaires. Le réticulum n'est pas seulement un tissu de soutien. Il sépare les cellules musculaires et parenchymateuses du flux sanguin. Il pourrait donc jouer un rôle actif dans le métabolisme cellulaire en favorisant ou en inhibant le transfert de substances variées entre sang et cellules dans les deux directions. Par exemple, l'aspect dynamique du métabolisme des protéines, avec l'échange constant d'acides-amino, nécessite que les acides-amino ou leurs complexes passent sans arrêt de part et d'autre du réticulum.

Parmi les substances extra-cellulaires homogènes et métachromatiques, les mucopolysaccharides apparaissent être d'une grande signification. La substance amyloïde pourrait être un mucopolysaccharide combiné à une variété de protéines. Ceci rejoint la vieille théorie qui affirmait que la matière amyloïde pourrait contenir de l'acide chon-

droïtine-sulfurique. La similitude entre les propriétés physiques, le contenu polysaccharidique et la localisation extra-cellulaire des mucosaccharides et de la matière amyloïde suggère une étroite relation.

Cette idée est encore renforcée par le développement du collagène et de la réticuline à partir du matériel métachromatique extra-cellulaire que WOLBACH appelle « le collagène amorphe ». L'acide ascorbique semble indispensable pour cette formation des mucopolysaccharides à partir de la réticuline et du collagène. Expérimentalement, chez les cobayes, avec un régime favorisant le scorbut, on a pu observer la formation de dépôts de substance amyloïde.

Il est possible qu'il y ait une similitude entre les « maladies du collagène » de KLEMPERER et l'amylose. Mais, bien qu'il existe des ressemblances morphologiques entre amylose et hyalinose, il n'y a pas de relations pathogéniques.

Signalons enfin, qu'il n'y a aucun lien entre l'amylose cardiaque et les autres cardiopathies. JONES et FRAZIER soulignent l'intérêt de l'association à l'amylose des calcifications valvulaires et des « excroissances de Lambl ». Il y aurait quelques points communs entre les lésions amyloïdes et les masses rondes, amorphes, éosinophiliques, calcifiées des valvules aortiques ou mitrales. JONES et FRAZIER ont trouvé dans deux rétrécissements aortiques calcifiés, de la substance amyloïde à la base des valvules sigmoïdes. KOLETSKY avait déjà trouvé sur les valves, des masses rondes amyloïdes, contenant du cartilage et de l'os en voie de formation.

Dans un cas d'amylose légère, JONES et FRAZIER ont retrouvé les « whiskers » ou « Lambl's excrescences » dans l'endocarde de l'oreillette droite et de la tricuspide, aux endroits où la substance amyloïde se dépose le plus souvent. Toutefois, il ne semble pas qu'il y ait de rapport bien défini entre les deux affections.

C - Théories pathogéniques

Essai d'interprétation de l'amylose primitive

a) DONNÉES EXPÉRIMENTALES

L'amylose spontanée des souris ressemble à l'amylose primitive humaine.

En dehors de toute expérimentation, l'amylose peut s'observer chez de nombreux animaux, secondaire à des suppurations.

Les premiers expérimentateurs, s'appuyant sur les conditions d'apparition de l'amylose secondaire humaine (secondaire à des suppurations et à des infections chroniques), ont recherché à reproduire la maladie en utilisant des germes microbiens ou leurs toxines. CZERNY et LUBARSCH ont démontré, par l'injection de pus d'abcès provoqués par la térébenthine, que les suppurations aseptiques peuvent engendrer l'amylose aussi bien que les suppurations microbiennes. NOVACK (1898), en injectant du bouillon putréfié, LETTERER, par greffe dans la paroi abdominale de la souris de débris de tissus amyloïdes ou non, ont démontré que l'amylose peut être obtenue par l'action de protides dégradés qui, chez l'homme doivent prendre naissance dans les foyers suppuratifs.

REIMANN, KOUCKY et EKLUND firent, à quatre lapins, 93 injections intra-musculaires de caséinate de sodium pendant huit à treize mois. Tous ces animaux moururent d'amylose extensive. En France, ACHARD, BARIÉTY, COUDOUNIS et Georges HADJI provoquent une amylose par injections intra-veineuses de caséinate de sodium à des chiens. KUCZINSKY provoqua une amylose chez des souris avec un régime riche en caséine. DUNN remarque que cette amylose ressemblait à l'amylose secondaire humaine. Cette amylose régresse après l'arrêt du traitement.

LETTERER (1927), en employant des protéines très diverses (gélatine, zéine, nucléine de levure) et même des corps simples à l'état colloïdal (soufre, sélénium), a provoqué des lésions amyloïdes. JONES et FRAZIER ont signalé la possibilité de déclencher chez l'animal une amylose expérimentale en faisant développer chez lui une leishmaniose. Il ne s'agit donc pas d'une lésion propre de la caséine, comme le croyait KUCZINSKY.

De cette étude expérimentale, deux idées sont à retenir :

1° La multiplicité des facteurs amyloïdogènes et leur efficacité par la seule voie parentérale plaident en faveur du rôle du choc que produit leur introduction dans l'organisme. DOMAGK avait déjà remarqué que l'injection intra-veineuse de cultures microbiennes à des souris antérieurement préparées permettait d'obtenir des lésions d'amylose dans des délais très courts (deux minutes).

2° Etudiant le mode d'action de ce choc, LETTERER met en évidence le rôle de l'hyperglobulinémie. Il fait remarquer qu'un des phénomènes humoraux les plus importants du choc est l'inversion du rapport albumine/globuline, par augmentation des globulines et que la plupart des affections entraînant une amylose s'accompagnent d'hyperglobulinémie. Si des résultats discordants sont constatés, c'est

que, pour LETTERER, la globuline s'est déjà transformée en matière amyloïde.

Il convient d'étudier ces deux points et d'en tirer une conclusion :

1° JAFFE insiste sur les rapports entre l'état allergique acquis pendant une infection chronique et l'apparition de la maladie amyloïde. L'amylose secondaire survient le plus souvent chez les tuberculeux qui présentent fréquemment des phénomènes allergiques.

Dans l'observation de LINDSAY (1946), l'allergie était un facteur étiologique possible. Dans le cas de FINDLAY et ADAMS, le patient avait des antécédents de désensibilisation pollinique. Dans la revue générale de HIGGINGS et HIGGINGS portant sur 71 cas, deux associations à des phénomènes allergiques sont rapportées. Pour ATKINSON, l'hypersensibilité à des aliments ou à d'autres antigènes alimentaires suggérerait une base étiologique possible pour la déposition de la matière amyloïde.

En outre, on connaît la fréquence de l'amylose chez les chevaux qui reçoivent de fréquentes injections de toxine diphtérique pour obtenir un haut titrage en antitoxine. Enfin, des réactions de précipitation *in vitro* se produisent entre antigènes et sérum contenant des anticorps.

Un antigène circulant pourrait donc réagir avec un anticorps situé dans le sang, les liquides interstitiels, les cellules parenchymateuses ou les structures mésenchymateuses.

En ce qui concerne l'amylose primitive, JONES et FRAZIER insistent sur l'origine musculaire de nombreuses réponses à des facteurs anaphylactiques, allergiques ou à des protéines étrangères. Les phénomènes allergiques peuvent être dus aux réactions antigène-anticorps qui se développent à l'intérieur ou au voisinage des muscles lisses des bronches, de l'intestin ou des vaisseaux sanguins. Certains signes (myalgies, malaises, asthénie) qui surviennent au cours d'affections variées et lors de réaction de l'organisme à des protéines étrangères semblent liés à la musculature squelettique par des mécanismes expliqués. Le dépôt de matière amyloïde peut être une forme de réponse du tissu musculaire. Dans l'amylose primitive systématisée, nous avons vu que la matière amyloïde était abondante dans le cœur, la musculature des artères, les tissus musculaires très actifs.

En résumé donc, les conceptions pathogéniques échafaudées à propos de l'amylose en général et de l'amylose cardio-vasculaire en particulier, s'appuient sur quelque agent déclenchant externe comme les bactéries ou les protéines étrangères qui altèrent les protéines cellulaires plasmatiques ou interstitielles, et les font déposer dans les divers tissus. Pour certains auteurs d'ailleurs, il semble illogique de

vouloir séparer les formes secondaires et les formes primitives de la maladie amyloïde, car dans ces dernières le facteur déclenchant initial existe aussi mais est passé inaperçu, ou a été jugé négligeable (*).

Cependant, cette théorie n'est pas admise par tous. ROWE, étudiant une grande série de patients allergiques, n'a retrouvé aucun cas d'amylose. Sur les 48 cas d'EISEN (**), l'auteur n'a remarqué aucun antécédent allergique. Il reste encore beaucoup d'inconnues dans les aspects physico-chimiques des réactions immunologiques *in vivo*.

2° C'est pourquoi revêt un grand intérêt la théorie qui voit un lien entre la formation de matière amyloïde et l'hyperglobulinémie.

DICK et LEITER insistent sur l'hyperglobulinémie associée à l'amylose provoquée par des lésions streptococciques chez le lapin. Dans le myélome multiple, il existe une hyperglobulinémie et l'on connaît la fréquence de l'amylose primitive chez les myélomateux.

REIMANN, KOUCKY et EKLUND remarquent également que l'amylose est fréquente dans les affections qui s'accompagnent d'hyperglobulinémie. Ils observent que l'injection de caséinate de sodium à des lapins provoque une hyperglobulinémie en même temps qu'apparaissent des lésions amyloïdes. Ils étendent même le postulat relaté de l'excès anormal de protéines, pour offrir une explication possible aux différentes localisations de l'amylose. Dans sa forme atypique ou primaire, l'amylose se développe dans les tissus d'origine mésodermique, alors que dans la forme secondaire, la matière amyloïde se dépose dans les organes où s'accumulent les substances anormales dont le sang se débarrasse.

En conclusion, beaucoup d'amyloses humaines et expérimentales s'accompagnent constamment ou temporairement d'altérations des globulines pouvant aller dans certains cas jusqu'à l'hyperglobulinémie.

Toutefois, cette théorie subit, elle aussi, de nombreuses critiques : la plus importante est le fait que, dans l'amylose primitive, le taux des protéines est normal ou bas.

De plus :

- DICK a remarqué qu'au cours de l'évolution de l'amylose clinique et expérimentale, l'hyperglobulinémie diminuait.
- Le taux des globulines des myélomateux atteints d'amylose est souvent normal, alors que le myélome multiple isolé s'accom-

(*) Dans sa revue générale, LINDSAY estime que la lecture des observations d'amylose primitive publiées suggère souvent un certain nombre de facteurs étiologiques possibles : infections anciennes maintenant quiescentes, régimes hyperprotidiques, pyorrhée alvéolaire, mycoses.

(**) *Am. J. Med.*, 1946, 1, 144.

pagne d'hyperglobulinémie. De nombreuses observations rapportent des constatations identiques (FREEMAN et KRAUSE, 1941). Rappelons que dans notre revue générale, nous avons trouvé deux cas d'amylose associée au myélome multiple. Dans ces observations, les taux de protides étaient les suivants : 91 (A/G = 2,5/66) et 58 (A/G = 42/16).

EISEN suggère que ces modifications sont dues à la déposition de la substance amyloïde. Pour JONES et FRAZIER, la protéine se fixe dans les tissus et ne peut entrer dans le sang. HIGGINGS et HIGGINGS estiment que la matière amyloïde peut représenter le dépôt tissulaire de l'excès de globuline. C'est pourquoi certains auteurs, comme REICH, estiment que l'hyperglobulinémie est vraisemblablement un facteur déclenchant.

Mais il existe certainement d'autres facteurs que l'hyperglobulinémie pour expliquer la déposition de la matière amyloïde.

Et nous terminerons ce chapitre de pathogénie en insistant sur trois points particuliers qui viennent compléter nos idées sur la maladie amyloïde primitive :

- 1° Le rôle des carences nutritionnelles.
- 2° La fréquence de lésions d'amylose, découvertes lors d'autopsies systématiques chez les vieillards.
- 3° La possibilité d'un caractère héréditaire de l'affection comme tendraient à l'indiquer des travaux récents.

1) JONES ET FRAZIER INSISTENT SUR LE ROLE POSSIBLE DE CARENCES NUTRITIONNELLES

Certains aspects du béri-béri se rapprochent des lésions de l'amylose cardio-vasculaire.

La vitamine C jouerait un rôle dans la formation du réticulum et les auteurs insistent sur les rapports entre les dépôts initiaux de l'amylose et le réticulum.

L'avitaminose E peut provoquer des troubles myocardiques mais pas de maladie amyloïde chez l'animal d'expérience.

Un régime trop riche en caséine peut déterminer non seulement une hyperprotidémie, mais un trouble dans le métabolisme protéique.

Enfin, sur les 15 cas d'amylose primitive rapportés par ces auteurs, 14 touchaient des Noirs du Tennessee. JONES et FRAZIER se demandent à ce propos si les carences alimentaires peuvent jouer un rôle déterminant ; la population rurale noire de cette région se nourrit surtout de farine de blé, de porc salé, de légumes verts trop cuits et de mélasse.

2) LA FRÉQUENCE DE L'AMYLOSE CHEZ LES VIEILLARDS A ÉTÉ RÉCEMMENT REMARQUÉE PAR DE NOMBREUX AUTEURS

Pour WARREN (*), l'amylose atypique représente un dysfonctionnement étendu du tissu conjonctif avec dysfonctionnement des fibroblastes.

KING rapporte, en 1948, 5 cas d'amylose primitive chez des sujets dont l'âge moyen était de quatre-vingt-sept ans (de quatre-vingt-trois à quatre-vingt-treize). Il cite dans son étude l'opinion de BURSSELL (**) qui estimait qu'au cours de l'amylose uro-génitale, les dépôts dans les vésicules séminales augmentaient de fréquence avec l'âge. KING pense que le vieillissement et la dégénérescence des tissus est un facteur possible d'amylose et cite la trouvaille fréquente de lésions amyloïdes dans les îlots pancréatiques sclérosés des diabétiques.

DAHLIN et EDWARDS (1949) trouvent :

- sur 100 autopsies de vieillards âgés de quatre-vingt-dix ans et plus, 5 cas d'amylose myocardique ;
- sur 13 cas d'amylose primitive rapportés par eux, 5 touchaient des patients dont l'âge oscillait entre quatre-vingts et quatre-vingt-dix ans.

Ces auteurs concluent : « L'opinion de KING, suivant laquelle l'amylose cardiaque est essentiellement une forme de sénescence, semble confirmée. Dans nos cas, l'association avec les lésions malignes est frappante » (sur 13 cas : 7 cancers et un myélome multiple). Trois seulement des 13 patients avaient des signes cliniques d'atteinte cardiaque.

JONES et FRAZIER se demandent si l'amylose primitive rejoint les maladies dites dégénératives (athérome, arthrose, cataracte).

En 1957, HO YONG LEE et KAUFMANN rapportent sous le titre « L'amylose des vieillards », 7 cas d'amylose chez des sujets dont les âges s'étagaient entre soixante-douze et quatre-vingt-quatre ans (quatre-vingt-trois en moyenne). Il s'agissait dans tous leurs cas d'une amylose primitive, située dans le seul myocarde, dont les dépôts très légers n'expliquaient pas la mort (sauf dans 1 cas). Ces amyloses étaient des découvertes fortuites d'autopsie.

Dans notre revue générale, nous avons relevé 17 cas d'amylose primitive chez des sujets dont l'âge variait entre soixante-douze et quatre-vingt-quatorze ans : quatre-vingt-trois ans en moyenne (57

(*) *Am. J. Path.*, 1930, 6, 161.

(**) *Uppsala Läkaref Föch.*, 1942, 42, 313.

femmes : 30 % et 12 hommes : 70 %). Sur ces 17 sujets, tous porteurs d'amylose cardiaque, 3 seulement (17 %) avaient des lésions anatomiques qui pouvaient expliquer le déclenchement de l'asystolie. Chez les autres, l'amylose fut une découverte fortuite. Par conséquent, il est logique de se demander si l'amylose primitive n'est pas une affection qui ne fait que traduire le vieillissement des tissus.

Près de la moitié de la famille (29 sujets) était porteuse d'une amylose primitive systématisée ; le diagnostic en a été porté par la clinique, par les biopsies, ou par l'examen nécropsique. Il s'agirait donc pour les auteurs d'une maladie héréditaire et familiale, se transmettant sur le mode dominant, régulier.

3) RUKAVINA, BLOCK ET CURLIO, OBSERVANT CHEZ DEUX COUSINS UNE AMYLOSE SYSTÉMATISÉE, ÉTUDIENT LA FAMILLE (66 PERSONNES)

Sans insister sur le tableau clinique, la variabilité des épreuves biologiques, l'absence de maladies associées, en particulier de myélome multiples, les auteurs ont mis l'accent sur les anomalies biochimiques : en effet, dans 29 cas, il y avait des anomalies du protidogramme : pic anormal entre les α_2 et les β -globulines (pic des α_2'), diminution de la profondeur de la courbe entre les α_2 et les β -globulines. Ces altérations du protidogramme existaient chez 13 sujets absolument indemnes cliniquement ; on voit donc l'intérêt de ces recherches systématiques dans les familles de patients atteints de maladie amyloïde. Sur ces 13 sujets, 12 avaient moins de vingt et un ans ; alors que les signes cliniques apparaissent en général pour les auteurs entre trente et cinquante ans.

Les auteurs ont tenté de trouver une signification à ces anomalies du protidogramme. Il ne s'agirait pas d'une muco-protéine anormale. L'ultra-centrifugation met en évidence un taux anormalement élevé de lipo-protéines, surtout dans les fractions S 25-40 et 20-25, migrant avec une mobilité identique à celle des β et α_2 -globulines. Il n'existe aucune corrélation entre ces faits, le sexe et les signes cliniques. Nous avons déjà vu que les anomalies de l'électrophorèse ont été considérées par certains auteurs (MOLINA et collaborateurs) comme traduisant un syndrome néphrotique au cours de l'amylose rénale.

On peut rapprocher l'étude de RUKAVINA et collaborateurs de l'observation que nous avons déjà signalée qui rapportait un cas d'amylose primitive s'accompagnant d'hypercholestérolémie familiale (ATLAS et collaborateurs).

Ces modifications importantes justifient des recherches systématiques suggérant, qu'au moins en partie, l'amylose primitive familiale

systématisée représente une anomalie héréditaire dans le métabolisme des lipo-protéines.

En conclusion de cette étude théorique de l'amylose, il faut souligner avec LINDSAY que le trouble fondamental semble identique dans toutes les formes d'amylose et que lorsque le mécanisme de base sera connu, l'amylose primitive pourrait bien être étiquetée amylose secondaire.

D - Traitement

Il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie amyloïde. Certains auteurs ne lui consacrent que quelques lignes à la fin d'une longue étude, estimant que la longueur du chapitre de thérapeutique doit être proportionnelle à l'efficacité de cette dernière. Tous les traitements sont en effet symptomatiques.

Il est cependant intéressant de mentionner les travaux consacrés à cette question. Ils concernent tous l'amylose secondaire.

L'amylose secondaire pourrait guérir après régression du processus inflammatoire causal. TRASOFF cite 29 cas de guérison.

L'amylose expérimentale de la souris, par injections de caséinate de sodium, régresse après arrêt des injections.

La réabsorption de l'amylose splénique expérimentale est le résultat d'une invasion capillaire et leucocytaire, de fragmentation de la matière amyloïde et de l'activité de cellules géantes (DICK et LEITER).

GRAYZEL (1934) montre que des extraits de foie peuvent obtenir la résorption des dépôts dans l'amylose expérimentale de la souris. Ces études ont apporté des résultats remarquables dans l'amylose secondaire humaine. GRAYZEL et JACOBI n'ont eu à déplorer que 4 morts sur 13 enfants atteints de suppurations chroniques. Avec les extraits de foie desséchés en poudre administrés *per os*, 9 enfants ont vu leurs lésions amyloïdes régresser. L'allure de la guérison, non régulièrement progressive, a suggéré que les dépôts amyloïdes avaient une composition chimique variable. Plus récemment, JACOBI et GRAYZEL rapportent les résultats de l'administration orale de foie desséché à des tuberculeux porteurs d'amylose secondaire, pendant plus d'un an. Sur 16 de ces patients, 9 guérirent et le test au rouge Congo était devenu négatif.

De nos jours, comme nous sommes mieux armés pour dépister et traiter efficacement les affections tuberculeuses et suppuratives,

celles-ci n'évoluent que très rarement vers l'amylose secondaire dont l'observation clinique est de moins en moins fréquente.

Quant à l'amylose primitive, il peut être logique de lui appliquer les mêmes tentatives thérapeutiques que celles proposées pour l'amylose secondaire. Mais il faudrait, pour en juger véritablement l'efficacité, porter le plus tôt possible le diagnostic de cette amylose primitive dont nous avons vu la grande difficulté.

Dans ce chapitre thérapeutique, un dernier point reste à traiter, celui des résultats de la corticothérapie dans l'amylose.

Comme l'amylose rénale donne des syndromes néphrotiques, certains auteurs ont proposé de traiter les localisations rénales par les hormones cortico-surrénales et l'A.C.T.H. Les résultats cliniques obtenus n'ont pas répondu aux espoirs suscités et certaines expériences suggèrent même qu'une telle conduite est pleine de dangers.

Expérimentalement, en effet, dans l'amylose expérimentale de la souris, provoqué par des injections répétées de caséinate de sodium, l'administration simultanée de cortisone aux animaux fait passer de 50 à 100 % le pourcentage des amyloses obtenues (LATVALAHTI, TEILUM). La cortisone favorise donc l'amylose expérimentale de la souris.

Cliniquement, PAULSEN a observé une aggravation de l'amylose rénale après traitement hormonal. Il semble même, qu'au cours de certaines affections connues comme pouvant se compliquer d'amylose, la corticothérapie déclenche la maladie amyloïde. C'est le cas d'une observation de P.C.E. rapportée par WEST. Il en est de même au cours de la tuberculose grave (BICKEL et LASSERRE), du lupus érythémateux disséminé (WEGELIUS); TEILUM signale le même fait au cours d'une maladie de Hodgkin traitée par les moutardes azotées.

Le mécanisme de l'action amylogène des hormones surrénales a été discuté par TEILUM. Pour cet auteur, ces hormones inhiberaient la pyroninophilie cytoplasmique des cellules réticulaires qui constitue la réponse du système réticulo-endothélial aux injections de caséinate. L'acide ascorbique aurait un effet antagoniste à celui de la cortisone. Il s'agirait donc d'une transformation *in situ* de la substance fondamentale du collagène.

En conclusion; le problème thérapeutique reste entier.

RÉSUMÉ

— I —

Nous rapportons un cas d'amylose primitive systématisée ayant réalisé un tableau clinique, radiologique, électrique et hémodynamique de péricardite constrictive.

II. — ÉTUDE ANATOMO-CLINIQUE DE L'AMYLOSE CARDIAQUE

A) ÉTUDE ANATOMIQUE

L'étude anatomique porte sur 26 comptes rendus d'autopsie valables, relevés dans la littérature de ces dernières années. Elle montre la prédominance des lésions cardio-vasculaires.

1) LE CŒUR

Il pèse en moyenne 505 g.

Le test à l'iode pratiqué 7 fois y est positif 5 fois.

Examen macroscopique :

- Le péricarde est normal.
- Le myocarde est : ferme dans 8 cas (30 %); a des « granulations » dans 3 cas. Épaisseur du ventricule gauche : 10 à 40 mm, du ventricule droit : 4 à 15 mm.
- Rapport pondéral V.G./V.D. = 1,2 à 4.
- L'endocarde : on retrouve des « granulations » endocardiques et sous-endocardiques dans 9 cas (34 %), surtout dans les oreillettes, ce qui confirme l'importance de cette lésion macroscopique déjà soulignée par de nombreux auteurs.

- Les valvules : sont atteintes 8 fois (30 %); un cas réalisait un authentique R.M.
- Les coronaires : sont atteintes 2 fois (6 %), leur lumière est rétrécie.

Examen microscopique :

- L'atteinte histologique du cœur est trouvée 16 fois sur 26 autopsies (53 %).
- Le myocarde : il est atteint 25 fois (96 %). Les lésions les plus nettes sont l'enserrement des fibres myocardiques par les anneaux de matière amyloïde, réalisant sur les coupes transversales un aspect en nid d'abeille. Des phénomènes de dégénérescence des fibres s'observent. On peut voir des plages d'amylose s'insinuer entre les fibres.
- L'endocarde : contient des dépôts 12 fois (46 %).
- Les valvules : sont infiltrées 10 fois (30 %).
- Les coronaires contiennent de la substance amyloïde dans leurs parois 16 fois (61 %).

2) APPAREIL VASCULAIRE

Il subit une atteinte diffuse dans tous les 26 cas (100 %). L'amylose touche plus les vaisseaux de petit calibre que les gros. Les artérioles sont plus atteintes que les veinules et les capillaires.

3) AUTRES ORGANES

La substance amyloïde se dépose par ordre de fréquence décroissante dans les organes suivants :

- Appareil digestif : 73 %.
- Reins : 57 % des cas ; les glomérules et les capillaires glomérulaires sont le siège électif des lésions.
- Foie : 50 %. Nous avons relevé 13 atteintes sur 26 cas ; 13 fois l'atteinte était vasculaire, 5 fois elle était massive, 2 fois diffuse mais modérée.
- Rate : 50 %. 13 fois sur 26. 8 fois de façon massive.
- Surrénales : 34 %. La fasciculée est atteinte le plus souvent.
- La langue : 26 % (l'atteinte clinique est de 17 %); les dépôts se rencontrent dans les muscles et les vaisseaux surtout.
- Muscles striés : 19 %.
- Poumons : 19 %.
- Thyroïde : 19 %.

- Voies biliaires : 15 %.
- La peau, les nerfs, les ganglions lymphatiques, l'utérus, les ovaires sont infiltrés 3 fois sur 26 cas (11 %).
- La moelle osseuse est trouvée infiltrée 2 fois (7 %).

B) ETUDE CLINIQUE

L'étude clinique porte sur 43 cas : 26 adultes et 17 vieillards ; chez ces derniers, l'infiltration amyloïde du cœur a été une découverte d'autopsie. Nous n'avons tenu compte que des 26 patients adultes.

Sexe : masculin (45 %), féminin (55 %).

Age : cinquante-trois ans en moyenne.

1) SIGNES CARDIAQUES

Signes fonctionnels :

- Dyspnée d'effort (78 %), paroxystique (7 %).
- « Angor » (38 %).
- Cyanose (13 %).
- Toux (17 %) ; dans 3 cas, elle s'accompagnait d'hémoptysie.

Signes cardiaques d'examen :

- Clinique : sourd (28 %), régulier ; on entend dans 20 % des cas un rythme à trois temps ; parfois, on perçoit des signes d'atteinte valvulaire ; l'embryocardie a été notée 1 fois.
- Radiologique : augmentation de volume du cœur (28 %) ; diminution ou disparition des battements (21 %).
- E.C.G. : microvoltage (64 %) ; troubles primaires de la repolarisation (19 %) ; aspects d'infarctus du myocarde (15 %) ; le rythme est sinusal dans 92 % des cas.

2) SIGNES PÉRIPHÉRIQUES

T.A. : en moyenne, 10,5 (maxima).

Signes de stase :

- Plèvres : épanchement pleural : 65 %.
- Poumons : râles crépitants dans 31 % des cas.
- Foie : hépatomégalie (82 %), avec splénomégalie dans 6 cas.
- Turgescence des jugulaires : 34 %.
- Œdème des membres inférieurs : 79 %.
- Ascite : 46 %.

Pression veineuse : entre 14 et 32 cm d'eau (20 cm en moyenne).

Vitesse circulatoire : entre 20 et 45 secondes (35 secondes en moyenne).

Le tableau d'ensemble est celui :

- d'une insuffisance cardiaque rebelle ;
- d'un infarctus myocardique ;
- d'une atteinte valvulaire ;
- d'un cœur pulmonaire chronique ;
- d'une péricardite constrictive (6 cas).

3) SIGNES HÉMODYNAMIQUES

Trois cathétérismes ont été pratiqués. On obtient une courbe en « dip-plateau », comme dans les péricardites, mais le rapport de Yu est à la limite de la normale. Cette courbe s'explique par la perte de l'élasticité ventriculaire et la limitation du volume diastolique. Le « dip-plateau » est déterminé par tout facteur qui inhibe les qualités essentielles du muscle cardiaque : élasticité et contractilité.

4) SIGNES ASSOCIÉS

- Macroglossie : 17 %.
- Syndrome cutanéomuqueux : 10 %.
- Syndrome digestif : sur 26 patients, 2 souffraient de douleurs abdominales et 1 d'ulcus gastrique ; l'examen anatomique a prouvé la nature amyloïde des troubles.
- Atteinte des nerfs périphériques : 2 cas.
- Association au myélome multiple : 2 cas.

C) SIGNES BIOLOGIQUES

Vingt-six cas avaient des examens de laboratoire valables.

- Anémie : 15 %, plus souvent hypochrome que normochrome.
- Vitesse de sédimentation : 16 mm à la première heure en moyenne.
- Protides : 55 g % en moyenne ; A/G = en moyenne 29/21 = 1,3.
- Albuminurie : 57 %.
- Test au rouge Congo : pratiqué 3 fois ; 3 fois négatif.
- Urée : en moyenne 0,51.
- Crase sanguine : pratiquement normale, légère tendance hémorragique.

— Cholestérol : 1,66.

— F.O. : normaux.

Si s'associe un myélome multiple :

— La V.S. s'accélère : 48 mm et 144 mm à la première heure dans nos 2 cas.

— Les protides sont aux taux de : 91 et 50. $A/G = 25/66$ et $42/16$.

D) LE DIAGNOSTIC

Sur 26 cas, les diagnostics posés étaient :

— Insuffisance cardiaque dans 10 cas (38 %).

— Péricardite dans 6 cas (23 %).

— Infarctus du myocarde dans 2 cas.

— Affection digestive dans 2 cas.

— Affection valvulaire dans 2 cas.

— Myxœdème dans 1 cas.

Le diagnostic exact n'a été posé que 3 fois (11 %) et ceci grâce à la *punction-biopsie* (foie, peau, cuir chevelu). Ce procédé donne les meilleurs résultats. Lui seul permet d'affirmer le diagnostic.

E) EVOLUTION

Elle s'étage entre cinq mois et cinq ans à partir des premiers signes cliniques ; en moyenne, elle est de vingt-cinq mois.

III. — ÉTUDE THÉORIQUE

1) NATURE DE LA MATIÈRE AMYLOÏDE

Elle se compose de deux fractions protéiques et d'une fraction polysaccharidique. Deux problèmes sont discutés : les différences de coloration et le rôle de l'acide chondroïtine sulfurique.

2) HISTOGÉNÈSE

Trois théories sont exposées : la théorie cellulaire, la théorie vasculaire, et la théorie du tissu conjonctif, du tissu interstitiel et du réticulum. Cette dernière semble la plus intéressante.

3) PATHOGÉNIE

On discute le rôle :

- du choc d'origines diverses ;
- de l'hyperglobulinémie qui, si elle n'est pas nette au cours de toutes les amyloses, laisse peut-être supposer que la matière amyloïde en est une forme de dépôt. Le taux des globulines sanguines baisse lorsque la substance amyloïde infiltre les tissus.

Enfin, trois points sont abordés :

- le rôle possible de certaines carences ;
- la fréquence de l'amylose chez les vieillards laisse supposer que cette affection est peut-être une forme de sénescence ;
- la possibilité de considérer la maladie amyloïde primitive comme une anomalie héréditaire des lipo-protéines.

On peut se demander si le trouble fondamental est identique dans les formes primitives et secondaires de la maladie amyloïde.

4) TENTATIVES THÉRAPEUTIQUES

Elles visent toutes l'amylose secondaire, mais on les a appliquées également à l'amylose primitive. En dehors du traitement symptomatique, en effet, on a proposé les extraits de foie desséchés par voie parentérale et orale. La cortisone et l'A.C.T.H. ont un rôle aggravant.

CONCLUSIONS

Ce travail repose sur une observation anatomo-clinique d'amylose primitive chez une femme de cinquante-trois ans. Le tableau clinique était celui d'une insuffisance cardiaque droite telle qu'on peut l'observer dans une péricardite chronique constrictive et dans certaines myocardites.

La comparaison de cette observation personnelle et des cas publiés dans la littérature (dont 26 sont suffisamment explicites pour justifier une étude d'ensemble) permet de dégager les faits suivants :

- Anatomiquement, la fermeté si spéciale du muscle cardiaque qui apparaît dur au palper est due à l'infiltration de matière amyloïde qui se développe sous forme d'anneaux enserrant les fibres myocardiques. On a décrit des granulations amyloïdes spéciales, endocardiques et sous-endocardiques, macroscopiquement visibles qui permettraient de faire à l'œil nu le diagnostic d'amylose cardiaque primitive, et qui s'observent dans 40 % des cas. Des localisations valvulaires et coronariennes ont été signalées. Le processus amyloïde est souvent généralisé mais, en dehors du cœur, les lésions prédominent habituellement sur les artères et, plus précisément, sur les parois des artéριοles de petit calibre.
- Cliniquement, l'amylose cardiaque peut réaliser cinq tableaux principaux :
 - 1° Insuffisance cardiaque globale et irréductible.
 - 2° Infarctus myocardique.
 - 3° Cardiopathie valvulaire.
 - 4° Cœur pulmonaire chronique.
 - 5° Péricardite chronique constrictive. L'analogie avec cette dernière maladie peut être telle que, même au cathétérisme, le diagnostic est difficile parce qu'on retrouve dans l'amylose comme dans la péricardite l'aspect en « dip-plateau » des courbes de cathétérisme.

Le diagnostic positif s'appuie surtout sur la ponction-biopsie (foie, peau, muscles).

La nature de la matière amyloïde, l'histogénèse des lésions, la pathogénie de l'affection sont discutées.

Les tentatives thérapeutiques sont exposées.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
LENEGRE

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ATLAS (D.H.), GABERMAN (P.) et STERN (K.). — *Am. J. Clin. Path.*, 1950, 20, 371.
- BALLINGER (J.). — *Am. J. M. Sc.*, 1949, 217, 308.
- BENNHOLD (H.). — *Deutscher Archiv f. Klin. Med.*, 1923, 143, 22.
- BENSON (R.) et SMITH (J.F.). — *Brit. Heart J.*, 1956, 18, 529.
- BERNREITER (M.). — *Circulation*, 1956, 14, 911.
- BERTAUX (P.). — *France Médicale*, novembre 1952.
- BICKEL (G.) et LASSERRE (R.). — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1956, 72, 275.
- BUDD (J.W.). — *Am. J. Path.*, 1934, 10, 299.
- BURCHELL (H.B.). — *Circulation*, 1954, 10, 574.
- CAROLI (J.) et ANDRÉ (R.). — *Revue Médico-Chirurgicale des Maladies du Foie, de la Rate et du Pancréas*, 1956, 3, 1.
- CONTE (M.), WELTI (J.J.), RISELHUEBER (J.), CONTE-MARTI (Mme), JULIEN (C.). — *Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, séance du 21 mars 1958.
- COUTERT (W.T.) et REICHERT (R.E.). — *Circulation*, 1950, 2, 441.
- DAHLIN (D.C.). — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1949, 24, 89 et 637.
— *Am. J. Path.*, 1949, 25, 105.
— *Am. Int. Med.*, 1949, 31, 105.
- DAMBLON (M.). — *Thèse*, Paris, 1951, n° 150, dactyl.
- DEGOS (R.). — *Ann. Dermato-Syph.*, juillet-août 1956, 82.
- DE NAVASQUEZ (S.) et TREBLE (H.A.). — *Brain*, 1938, 61, 116.
- DE WOLF (H.) et CLARK (B.E.). — *Am. J. Clin. Path.*, 1950, 20, 165.
- DICK (G.F.) et LEITER (L.). — *Tr. A. Am. Physicians*, 1937, 52, 246.
— *Am. J. Path.*, 1941, 17, 741.
- DUNN (T.B.). — *J. Nat. Cancer Institute*, 1944, 5, 17.
- EISEN (H.M.). — *Am. J. Med.*, 1946, 1, 144.

- FAHRAEUS (R.). — *Nord. Med. Tidskr.*, 1932, 4, 115.
- FIESSINGER (N.), LEROUX (R.), ALAJOUANINE (Th.) et GRISLAIN (P.). — *Bull. et Mém. de la Sté Méd. des Hôp. de Paris*, 2 juillet 1943, pp. 342-344.
- FINDLEY (J.W. Jr) et ADAMS (W.). — *Arch. Int. Med.*, 1948, 81, 342.
- FISCHER (D.L.), CAMPBELL (J.A.), BAKER (L.) et VAWTER (G.). — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1950, 36, 821.
- FRIEDBERG (C.K.). — *Diseases of the Heart*, 1956, p. 626.
- GERSTL (B.). — *Virchow Arch. für Path. Anat.*, 1932, 283, 466.
- GOLDIN (A.). — *Arch. Int. Méd.*, 1945, 75, 413.
- GOLDMANN (M.J.) et GERSTL (B.). — *California Med.*, 1949, 71, 36.
- GRAYSEL (H.) et JACOBI (M.). — *Ann. Int. Med.*, 1938, 12, 39.
— *J. Mt Sinaï Hosp.*, 1945, 12, 339.
- GUNNAR (R.M.), DILLON (R.F.), WALLYN (R.S.) et ELISBERG (E.I.). — *Circulation*, 1955, 12, 827.
- HARTNEY (J.B.), BIEDERMAN (A.A.), BLUMBERG (J.M.) et LEEDHAM (L.L.). — *Arch. Path.*, 1949, 47, 598.
- HERTZEL (P.), WOOD (E.H.) et BURCHELL (H.B.). — *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic*, 1953, 28, 107.
- HIGGINGS (W.H.) et HIGGINGS (W.H. Jr). — *Am. J. Med. Sc.*, 1950, 220, 610.
- HOLZMANN (M.). — *Ztsch. f. Kreislaufforsch.*, 1950, 39, 401 ; — *Abstr. Circul.*, 1951, 3, 945.
- HO YONG LEE et KAUFMANN (W.). — *Arch. Path.*, 1957, 64, 494.
- HULBERT (B.) et MEYER (H.M.). — *Am. Heart J.*, 1949, 38, 604.
- JAFFE (R.H.). — *Arch. Path.*, 1926, 1, 25.
- JONES (R.S.) et FRAZIER (D.B.). — *Arch. Path.*, 1950, 50, 336.
- JOSSIELSON (A.J.) et PRUITT (R.D.). — *Circulation*, 1953, 7, 200.
- KERWIN (A.J.). — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1936, 22, 255.
- KING (L.S.). — *Am. J. Path.*, 1948, 24, 1095.
- KOLETSKY (S.) et STEICHER (R.M.). — *Arch. Path.*, 1939, 27, 267.
- KUCZINSKY (M.H.). — *Virchows Arch. f. Path. Anat.*, 1922, 239, 185.
- LARSEN (R.M.). — *Am. J. Path.*, 1930, 6, 147.
- LENÈGRE (J.). — *Cours de pathologie expérimentale*.
- LINDSAY (S.). — *Am. Heart J.*, 1946, 32, 419.

- LINDSAY (S.) et KNORP (W.F.). — *Arch. Path.*, 1945, 39, 315.
- LUBARTSCH (O.). — *Virchows Arch. für Path. Anat.*, 1929, 271, 867.
- DOLINA (C.), MIGUÈRES (J.) et AKOUN (G.). — *Algérie Médicale*, 1955, 59, 10.
- PAULSEN (F.). — *Acta Endocrinologica*, 1950, 5, 292.
- PERLOFF (J.K.). — *J. Mt Sinai Hosp.*, 1954, 21, 195.
- PRUITT (R.D.), DAUGHERTY (G.W.) et EDWARDS (J.E.). — *Circulation*, 1953, 8, 769.
- RACHMILEVITZ (M.). — *J.A.M.A.*, 1929, 93, 604.
- RANSTROM (J.). — *Acta Medica Scandinavia*, 1946, 123, 111.
- REICH (N.E.). — *The uncommon heart diseases*. (Springfield, Ch.C. Thomas, 1954, p. 450.)
- REIMANN (H.A.), KOUCKY (R.F.) et EKLUND (C.M.). — *Am. J. Path.*, 1935, 11, 977.
- ROSENBLUM (A.H.) et KIRSHBAUM (J.D.). — *J.A.M.A.*, 1936, 106, 988.
- RULLIÈRE (R.). — *Thèse*, Paris, 1957, imprimée.
- RUKAVINA (J.G.), BLOCK (W.D.) et CURLIO (A.C.). — *J. of Invest. Dermat.*, 1956, 27, 111.
- SAPPINGTON (S.W.). — *J. Lab. and Clin. Med.*, 1942, 27, 802.
- SMITH (J.M.). — *U.S.A.F.M.J.*, 1951, 2, 723 (32 abst. *Circul.*, 1952, 5, 308).
- STEMMERMANN (M.G.) et AUERBACH (O.). — *Am. J. M. Sc.*, 1944, 208, 305.
- TEILUM (G.). — *Am. Rheum. Dis.*, 1952, 11, 119.
- TRASOFF (A.). — *Arch. Int. Med.*, 1944, 74, 4.
- VON GAMP (A.). — *Schw. Med. Woch.*, 1957, 87, 585.
- WARREN (S.). — *Am. J. Path.*, 1930, 6, 161.
- WEGELIUS (O.). — *Acta Med. Scandinavia*, 1956, 56, 91.
- WESSLER (S.) et FREEDBERG (A.S.). — *Arch. Int. Med.*, 1948, 82, 63.
- WILLIAMS (A.W.). — *J. Clin. Path.*, 1952, 5, 54; — *Abstr. Circul.*, 1953, 149, 7.
-

TABLE DES MATIÈRES

PLAN	XII
INTRODUCTION	1
I — Historique	1
II — Classification de la maladie amyloïde. Signification de l'amylose primaire ou atypique	3
Chapitre I: OBSERVATION	5
— <i>Compte rendu de l'autopsie</i>	9
— <i>Compte rendu histologique</i>	11
Chapitre II: ÉTUDE DE L'AMYLOSE CARDIAQUE. MATÉRIEL D'ÉTUDE	15
A — Etude anatomique	16
— <i>Etude macroscopique du cœur</i>	16
— <i>Etude microscopique du cœur</i>	21
— <i>Etude anatomique des autres organes</i>	25
B — Etude clinique	32
— <i>Signes en rapport avec une atteinte cardiaque</i>	33
— <i>Signes associés</i>	45
C — Etude biologique	52
D — Le diagnostic	57
E — Evolution	59
Chapitre III: PATHOGÉNIE DE L'AMYLOSE EN GÉNÉRAL ET DE L'AMYLOSE PRIMITIVE EN PARTICULIER	61
A — Nature de la substance amyloïde	62
B — Histogénèse des lésions amyloïdes	64
C — Théories pathogéniques. Essai d'interprétation de l'amylose primi- tive	66
D — Traitement	73
RÉSUMÉ	75
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	83

